

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

1970

THÈSE

7

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

FULCONIS Evelyne, épouse LE BEL

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 25 Juillet 1937, à Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

1970

**INTÉRÊT DES TESTS DE PROVOCATION VENTILATOIRE
DANS LE DIAGNOSTIC DE L'ASTHME ALLERGIQUE**

Président : Mr. R. WOLFROMM, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

Paris (6^e)

1969

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

N°

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

FULCONIS Evelyne, épouse LE BEL

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 25 Juillet 1937, à Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

INTÉRÊT DES TESTS DE PROVOCATION VENTILATOIRE DANS LE DIAGNOSTIC DE L'ASTHME ALLERGIQUE

Président : Mr. R. WOLFROMM, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6^e)
1969



INTÉRÊT DES TESTS DE PROVOCATION VENTILATOIRE

DANS LE DIAGNOSTIC DE L'ASTHME ALLERGIQUE

(D'APRÈS 650 DOSSIERS)

Travail

du

Laboratoire d'exploration fonctionnelle pulmonaire

HÔPITAL ROTHSCHILD

Chaire de Clinique de Sémiologie médicale et d'Allergologie

SERVICE du Professeur René WOLFROMM



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur René WOLFROMM

Professeur de Clinique médicale
Médecin de l'Hôpital Rothschild
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse.

En reconnaissance de la bien-
veillance avec laquelle il a
bien voulu juger ce travail
et de l'enseignement qu'il
nous dispense si généreuse-
ment,

qu'il nous permette de lui
exprimer ici notre très res-
pectueux attachement.

A Monsieur le Professeur F. SIGUIER

Professeur au Collège de Médecine

Médecin de l'Hôpital Cochin

Officier de la Légion d'Honneur

Qu'il veuille bien trouver
ici l'expression de notre
affectueuse gratitude pour
l'enseignement reçu dans
son Service et pour l'accueil
bienveillant qu'il nous a
réservé durant l'année de
travail passée auprès de lui.

A Monsieur le Docteur J. POUILLARD

Attaché d'Allergologie
à l'Hôpital Rothschild et à l'Hôpital Cochin

Qui a mis à notre disposition
son expérience et dont les
conseils amicaux nous ont été
très précieux.

A mon Grand-père
le Médecin général FULCONIS
In Memoriam.

A mon Père

A ma Mère

A mon Mari

A mes Enfants

En témoignage de mon
affection et de ma
reconnaissance.

Aux Secrétaires du Service
et aux Infirmières de la Consultation d'Allergie

qui m'ont aidée si gracieusement à réunir les dossiers des malades constituant ce travail.

A MES MAÎTRES

qui ont marqué mon "Externat"
de leur personnalité et m'ont
appris le métier que j'exer-
cerai.

Docteur CHIGOT

Professeur DEROT

Professeur DUPERRAT

Professeur KREIS

Professeur WOLFROMM

P L A N

- INTRODUCTION :

- Intérêt physiopathologique
- Intérêt diagnostique
- Intérêt pronostique et thérapeutique.

- PHYSIOPATHOLOGIE :

- Le rétrécissement du calibre bronchique
- La mise en jeu du rétrécissement bronchique :
l'hyperexcitabilité bronchique
- Les perturbations de la mécanique ventilatoire.

- LES MOYENS TECHNIQUES :

- Historique
- Technique :
 - . le principe
 - . le matériel
 - . la technique d'enregistrement
 - . résultats et interprétation
 - . limites de la méthode.

- CONFRONTATION DE LA SENSIBILITE CHOLINERGIQUE ET ALLERGENIQUE EN FONCTION DE :

- L'âge des malades
- La fréquence des crises.

- CONFRONTATION DE LA SENSIBILITE CHOLINERGIQUE ET ALLERGENIQUE EN FONCTION DES TESTS CUTANES.
- COEFFICIENT D'ALLERGIE DEFINITION :
 - Variation en fonction de la fréquence des crises.
 - Variation en fonction de la sensibilité cholinergique et allergénique.
 - Variation en fonction des tests cutanés.
- INTERET DES REACTIONS SYNDROMIQUES.
- EVOLUTION DES SEUILS DE SENSIBILITE BRONCHIQUE CHOLINERGIQUE ET ALLERGENIQUE AU COURS DE LA DESENSIBILISATION SPECIFIQUE.
- ASTHMES ALLERGIQUES A TESTS NEGATIFS.
- CONCLUSION.
- BIBLIOGRAPHIE.

= I =

INTRODUCTION

C'est au regretté Professeur R. TIFFENEAU que revient le mérite d'avoir étudié, chez l'asthmatique, la dynamique expiratoire pulmonaire et ses modifications par inhalation de substances pharmacodynamiques broncho-constrictives et d'allergènes en utilisant des aérosols dosés de ces substances, exprimant ainsi que la reproduction spirographique directe des modifications ventilatoires par apport bronchique direct de l'allergène est le seul critère d'allergie pulmonaire.

La technique des tests de provocation se fonde sur cette "mise en condition" des bronches par des agents pharmacodynamiques, telle qu'elle se présente au cours de la crise d'asthme et sur la reproduction graphique des débits expiratoires correspondants par inhalation graduée complétant la mesure qualitative de routine par une mesure quantitative.

Il y a plus de quinze ans, le Professeur TIFFENEAU écrivait : "Chez l'asthmatique, l'exploration fonctionnelle pulmonaire enrichie par les épreuves pharmacodynamiques apporte des renseignements si utiles qu'elle constituera, dans un proche avenir, une méthode d'investigation de routine courante". La mesure quantitative par tests de provocation ou, pour mieux dire, d'inhalation bronchique, constitue un élément indiscutable d'appréciation de la maladie asthmatique, et ceci pour trois raisons :

a)- Intérêt physiopathologique.

C'est la mesure de l'hyperexcitabilité des effecteurs moteurs pulmonaires entraînant un bronchospasme.

L'enregistrement graphique : chute de la capacité vitale (C.V.) et surtout diminution de 20 % du volume expiratoire maximum seconde (V.E.M.S.) après inhalation d'acétylcholine, traduit le bronchospasme. D'autre part, la réversibilité du trouble bronchique après inhalation d'aleudrine traduit bien l'instabilité bronchique caractéristique de la maladie asthmatique. Elle démontre que "la broncho-constriction est, dans la stimulation acétylcholinique et allergénique, l'expression d'un mécanisme pharmacodynamique superposable." (R. WOLFROMM).

b)- Intérêt diagnostique.

Alors que l'échelle de sensibilité cutanée n'a qu'une valeur d'orientation, les tests de provocation confirment :

- la sensibilité bronchique non spécifique,
- la sensibilité bronchique à l'allergène suspecté.

La notion de "seuil" de sensibilité bronchique ou allergénique se fonde sur la recherche de la dose minima inhalée en aérosol, dite "dose liminaire" (Dl), capable de traduire spiromographiquement une chute de 20 % du V.E.M.S..

On étudie ainsi :

- d'une part, la sensibilité acétylcholinique, qui varie de 10 gamma d'acétylcholine à 10.000 gamma et permettant d'affirmer que plus la Dl Ac est basse (moins de 500 gamma) plus la sensibilité bronchique est forte ;

- d'autre part, la sensibilité allergénique, confirmant un ou plusieurs allergènes en cause, en

sachant que cette hyperexcitabilité allergénique est différente de la précédente, car le seuil de sensibilité allergénique (D1 Ac) peut être sans rapport avec la D1 Ac.

Cette méthode apporte également des arguments diagnostiques au cours des allergies de la sphère rhino-pharyngée (rhinite, coryza, toux spasmodique), au cours des insuffisances respiratoires où il n'est pas négligeable de déceler la part allergique de l'affection et l'importance du bronchospasme obtenu au cours des allergies professionnelles (vanille, semba, jacinthe, avoine).

Il est des cas, en outre, où l'exploration ventilatoire allergique permet de déceler l'allergène suspecté cliniquement (poussières, par exemple), alors que les tests cutanés sont négatifs et, de la même manière, infirmer le diagnostic d'asthme au cours de dyspnée névrotique ou pithiatique. Enfin, il n'est pas rare de déceler, chez des sujets aux antécédents allergiques familiaux ou personnels, une hypersensibilité cholinergique témoin d'un asthme infraclinique à évolution imprévisible.

c)- Intérêt pronostique et thérapeutique.

Il apparaît séduisant de comparer, chez un même malade, le seuil de sensibilité cholinergique au seuil de sensibilité allergénique, c'est-à-dire d'établir une comparaison entre une excitabilité bronchomotrice non spécifique (D1 Ac) et une excitabilité bronchomotrice spécifique (D1 A1). Le rapport $\frac{D1\ Ac}{D1\ A1}$ expri-

mant le degré d'allergie, il nous semble nécessaire d'en discuter l'importance pour la conduite d'une désensibilisation ultérieure. Il apparaît en première approximation que ce degré est d'autant plus élevé (voisin de 1) que les seuils de sensibilité sont d'autant plus bas, c'est-à-dire que la sensibilité bronchomotrice est élevée. Mais il faut savoir que tous ces résultats sont soumis à des variations notables

chez un même malade ; certaines agressions bronchiques, en particulier infectieuses, peuvent modifier la sensibilité cholinergique et entraîner un abaissement des seuils.

Enfin, il faut savoir que les mesures quantitatives allergéniques exposent à des réactions "syndromiques" et non "focales", dont il appartient d'en discuter l'intérêt diagnostique et pronostique.

= II =

PHYSIOPATHOLOGIE

Classiquement, la crise d'asthme, maladie essentiellement bronchique à caractère paroxystique et réversible, est la conséquence d'un phénomène physiopathologique bien connu : le rétrécissement du calibre bronchique, dont la mise en jeu est liée à des phénomènes pharmacodynamiques et allergiques.

Mais cette obstruction bronchique est la conséquence de perturbations de la mécanique ventilatoire.

Nous envisagerons trois éléments :

- a)- Le rétrécissement du calibre bronchique.
- b)- L'hyperexcitabilité bronchique.
- c)- Les perturbations de la mécanique ventilatoire.

a)- LE RÉTRÉCISSEMENT DU CALIBRE BRONCHIQUE.

Classiquement, la sténose bronchique concerne essentiellement l'étage bronchiolaire. Au centre de la crise d'asthme, se situe une atteinte bronchiolaire diffuse, transitoire, car réversible.

Cette obstruction bronchique est la résultante de trois éléments :

- 1- L'oedème,

2- Le bronchospasme,

3- L'hypersécrétion.

Ces troubles fonctionnels paroxystiques échappent en grande partie aux études anatomiques ; ce sont des renseignements recueillis après étude nécropsique, mais surtout grâce à la bronchoscopie et la bronchographie, chez l'asthmatique hors crise ou mieux en crise.

1- L'oedème.

L'oedème de la paroi bronchique est consécutif à une vaso-dilatation et à une hyperméabilité des capillaires sous-muqueux.

Ces phénomènes intéressent essentiellement le lobule pulmonaire et plus particulièrement dans sa moitié inférieure, où la bronche intra-lobulaire se termine en bronchioles qui s'élargissent pour donner le canal alvéolaire, puis l'alvéole. Au niveau des bronchioles et des alvéoles, existe un riche réseau de capillaires dans la sous-muqueuse ; ce réseau capillaire est issu des artères pulmonaires et donne naissance aux premières bronches d'origine des veines pulmonaires.

Les études bronchoscopiques, bronchographiques et biopsiques, faites chez l'asthmatique en cours de crise et hors de crise, ont permis d'objectiver ces perturbations des capillaires ; on constate, non seulement une vaso-dilatation, mais également une hyperméabilité. Cet oedème du chorion entraîne donc une turgescence de la paroi bronchique ou bronchiolaire qui participe, dans une certaine mesure, au rétrécissement du calibre bronchique.

2- Le bronchospasme.

Il s'agit d'une contraction spasmodique de la musculaire lisse bronchique. Ce phénomène constitue une explication fondée sur les données de l'expéri-

mentation.

L'excitation de l'extrémité périphérique du pneumogastrique, chez l'animal, détermine un spasme bronchique par contraction des muscles lisses bronchiques.

Anatomiquement, il existe, dans la tunique externe des bronches et des bronchioles, une série de trousseaux longitudinaux :

- faisceaux de fibres élastiques,
- faisceaux de fibres musculaires lisses.

Alors que les grosses bronches possèdent en plus une couche superficielle fibro-cartilagineuse les rendant plus rigides, ces plaques cartilagineuses diminuant de nombre et d'étendue à mesure que le calibre des ramifications bronchiques diminue.

Ce feutrage musculaire jouit d'une certaine autonomie ; même privé de tout contrôle nerveux, il peut réagir à des excitations locales par un spasme. Mais normalement, il est soumis au contrôle du système sympathique adrénergique inhibiteur et du système parasympathique cholinergique broncho-constricteur. Mais la division fonctionnelle "théorique" en système cholinergique et adrénergique, satisfaisante pour l'esprit, n'est pas aussi simple. En effet, dans toutes les synapses, l'influx se transmet par l'intermédiaire de substances cholinergiques, même lorsque l'organe effecteur réagit sur le mode adrénergique.

Bien que l'acétylcholine règle la transmission de l'influx au niveau des synapses ganglionnaires comme au niveau de l'organe effecteur, il semble toutefois que l'action de cette substance ne soit pas identique dans ces deux conditions ; l'effet muscarinique au niveau des synapses diffère de l'effet nicotinique qui se manifeste au niveau du muscle lisse et des glandes exocrines et est inhibé par d'autres substances pharmacologiques.

"ALQUIST" a introduit, à propos du S N A, une notion pharmacologique intéressante. On ne parlerait plus d'une double innervation sympathique et parasympathique, mais plutôt de récepteurs différents situés au niveau de l'effecteur (ici, la bronche) :

- des récepteurs responsables de la bronchoconstriction,

- des récepteurs responsables de la bronchodilatation.

3- L'hypersécrétion.

L'hypersécrétion est le troisième élément qui contribue, pour une part plus ou moins grande selon les malades, au rétrécissement bronchique.

Il s'agit d'une hypersécrétion muqueuse, mucus produit soit au niveau des glandes bronchiques (glandes en grappe ou tubulo-acineuses, qui sont situées dans la sous-muqueuse entre la couche musculaire et les formations cartilagineuses), soit par les cellules acineuses de la paroi alvéolaire. Cette hypersécrétion a été vérifiée par des études endoscopiques et biopsiques. On a pu constater, au cours de la crise d'asthme, que les cellules à mucus caliciforme étaient fréquemment augmentées de volume, avec une abondance de mucus dans la lumière bronchiolaire alvéolaire. On a constaté également la transformation des cellules cylindriques ciliées en cellules à mucus, parfois une autre altération de l'épithélium bronchique : des modifications de structure avec épaississement de la membrane hyaline, épaississement qui pourrait, dans une certaine mesure, concourir au rétrécissement du calibre bronchique.

Cette hypersécrétion muqueuse, plus ou moins importante selon les malades, est d'autant plus gênante que son évacuation est limitée ou ralentie par la bronchosténose. Enfin, cette bronchite muqueuse oblitérante peut jouer un rôle majeur dans l'aggravation terminale des états de mal asthmatique.

Si l'existence de ces trois facteurs d'obstruction bronchique ne fait aucun doute, il est souvent difficile d'apprécier leur importance relative dans l'asthme.

Nous venons d'analyser brièvement le rétrécissement du calibre bronchique et son mécanisme. Nous allons envisager maintenant :

b)- LA MISE EN JEU DU RÉTRÉCISSEMENT BRONCHIQUE.

La mise en jeu du rétrécissement bronchique est liée à des phénomènes pharmacodynamiques et allergiques.

Il existe, chez l'asthmatique, une instabilité ventilatoire qui se traduit par une tendance à la diminution du calibre des bronches.

C'est un sujet qui, sous l'action de causes diverses : conflit AG-AC qui libère de l'histamine ou des substances apparentées (type sérotonine, bradykinine), stimulus d'origine centrale, irritation directe de la muqueuse trachéo-bronchique, est capable de présenter une poussée explosive de broncho-sténose, de plus ou moins longue durée, plus ou moins aiguë et en principe réversible.

Schématiquement, différents facteurs sont susceptibles de libérer des substances broncho-constrictives (histamine, acétylcholine, sérotonine, etc...):

- la fixation d'antigènes (pneumallergènes, par exemple) sur la bronche et sa rencontre avec l'anticorps correspondant ;
- l'irritation directe ;
- le rôle du système neuro-végétatif et endocrinien ;
- le psychisme ;

- enfin, l'infection.

Deux médiateurs chimiques au moins peuvent intervenir dans la pathogénie du broncho-spasme de l'asthme :

- l'acétylcholine, qui est le médiateur du système nerveux parasympathique et qui agit directement sur les muscles lisses et les glandes bronchiques ;

- l'histamine, qui est libérée par le conflit antigène-anticorps.

Expérimentalement, TIFFENEAU a démontré que les bronches des asthmatiques étaient anormalement sensibles à l'acétylcholine, à l'adrénaline et à l'histamine. Cette hypersensibilité du poumon est un critère fondamental de l'asthme ; c'est, en effet, un facteur commun à presque tous les sujets asthmatiques.

Cette mesure de l'hypersensibilité cholinergique est donnée par la dose liminaire d'acétylcholine, c'est-à-dire la plus petite dose d'Ac susceptible de donner une diminution du V.E.M.S. d'au moins 20 %. Chez le sujet normal, la Δ Ac est supérieure à 10.000 meg ; elle atteint et dépasse souvent 40.000 meg.

Or, chez l'asthmatique, qui par définition présente une hypersensibilité cholinergique, la Δ Ac est toujours très basse, témoignant de l'hyperexcitabilité broncho-motrice. Ce trouble est permanent ; il est retrouvé en période de crise et aussi dans l'intervalle des poussées de la maladie. L'hypersensibilité cholinergique va toujours de pair avec un degré équivalent d'hyperexcitabilité à l'histamine.

Enfin, cette broncho-constriction est réversible, après usage de sympathomimétique. La fonction respiratoire redevient normale après inhalation d'aleudrine.

Nous venons de voir schématiquement le déclen-

chement du bronchospasme, mais nous n'avons envisagé que l'action directe sur les effecteurs moteurs et glandulaires bronchiques qui n'est, en fait, qu'une exagération du processus physiologique de commande des effecteurs par le médiateur correspondant.

En plus de cette action excito-motrice de l'acétylcholine, nous signalerons une action excito-sensitive. Il s'agit d'une action qui s'exerce sur les terminaisons sensibles des voies aériennes. Mais ceci n'est pas spécifique à l'AC. En effet, toute irritation peut déclencher, par voie réflexe, un bronchospasme.

Ces deux modes d'hyperexcitabilité cholinergique sont possibles chez l'asthmatique, mais l'hyperexcitabilité broncho-motrice est seule constante. C'est surtout l'hyperexcitabilité broncho-motrice directe qu'il est fructueux de mesurer.

Enfin, de même qu'il existe une hypersensibilité histaminique, cholinergique, il existe une hypersensibilité allergénique. Le pneumallergène le plus utilisé expérimentalement est la poussière de maison ; de même qu'avec l'acétylcholine, on obtient un bronchospasme réversible.

On note également, chez l'asthmatique, un abaissement du seuil de sensibilité allergénique.

Mais tous les asthmatiques ne sont pas sensibles à la même dose d'effet seuil. Cette dose limite varie d'un sujet à l'autre et dans des proportions très différentes, suivant divers facteurs qui peuvent être l'ancienneté de l'asthme, la fréquence des crises et divers autres facteurs que nous étudierons. Il en est de même de la sensibilité allergénique.

c)- PERTURBATIONS DE LA MÉCANIQUE VENTILATOIRE.

Nous ne pouvons clore ce chapitre de physiopathologie sans évoquer les perturbations de la mécanique ventilatoire.

En effet, on conçoit très bien que LAENNEC, en 1819, put écrire, au sujet de la physiopathologie de l'asthme, que "la contraction spasmodique de ces fibres (il s'agit des petits muscles de Reissessen) puisse être portée assez loin pour étrangler les conduits aériens et empêcher la pénétration de l'air dans une grande partie des poumons."

Classiquement, tous les auteurs ont donc mis l'accent sur le caractère périphérique et diffus de la bronchosténose asthmatique.

En fait, le phénomène asthmatique frappe l'arbre bronchique tout entier et de façon moins homogène qu'il ne paraissait. Quel que soit le mécanisme déclenchant et le support anatomique de cette sténose bronchique, l'air circule difficilement à travers un conduit aérien rétréci. Ces troubles de la ventilation engendrent des troubles de la distribution.

Ce trouble ventilatoire de base est :

- 1- l'élévation des résistances dynamiques au courant aérien dans les voies aériennes elles-mêmes ;
- 2- l'élévation des résistances élastiques qui se traduit par une diminution de la compliance ;
- 3- le troisième caractère ventilatoire de la crise d'asthme est une conséquence des précédents : un changement de la position ventilatoire.

Donc, cette sténose bronchiolaire provoque des troubles souvent graves de la mécanique respiratoire, de la ventilation alvéolaire et des échanges gazeux.

C'est grâce à des méthodes modernes d'explora-

tion fonctionnelle sélective et à l'expérimentation animale que sont apparues ces notions physiopathologiques nouvelles. Ces données physiopathologiques orientées vers l'avenir ne doivent pas cependant nous éloigner de l'élément fondamental qui est l'hyperexcitabilité cholinergique et allergénique bronchique.

= III =

LES MOYENS D'ÉTUDE

Notre travail repose sur 650 explorations fonctionnelles pulmonaires de maladie asthmatique isolée ou associée à d'autres manifestations allergiques (coryza périodique, eczéma).

Tous ces malades hospitalisés ou suivis en consultation ont été explorés suivant la même technique, dans le Service de notre Maître le Professeur R. WOLFRONM, Clinique de Sémiologie médicale et Allergologie, à l'Hôpital Rothschild à Paris.

Pour chacun de ces malades, au cours de cette étude, il a été noté un certain nombre de paramètres: âge, sexe, fréquence des crises, ancienneté de la maladie, surinfection, réaction syndromique dans les heures suivant l'exploration fonctionnelle.

Tous ces malades ont eu un inventaire allergologique cutané, pneumallergène et autre allergène spécifique. Certains de ces malades avaient des tests cutanés négatifs, et nous en avons tenu compte parce qu'ils représentaient des asthmes cliniques authentiques ; d'autres ont été explorés une à trois fois et, mis à part un cas (Dr. G.), il n'a pas été procédé à l'exploration des pollens. Par ailleurs, il a été tenu compte également de certaines insuffisances respiratoires de type emphysèmes obstructifs, secondaires à des accidents paroxystiques de type asthmatique.

Bien entendu, outre les tests de provocation dont il est seulement question dans ce travail, chaque exploration fonctionnelle comporte également la

mesure du volume résiduel, du volume courant et de la ventilation maximale minute.

= IV =

LES MOYENS TECHNIQUES

Les premiers travaux expérimentaux concernant la provocation d'une crise d'asthme remontent à 1932, avec VILLARET, puis ont été repris par PASTEUR VALLERY-RADOT et JUSTIN-BESANCON, TIFFENEAU, DAUTREBANDE. R. TIFFENEAU et Mademoiselle BEAUVALLET, en 1945, firent les premiers tests de provocation proprement dits, en utilisant un aérosol d'acétylcholine. Depuis, R. TIFFENEAU, dès 1955, étudia la sensibilité bronchique cholinergique et allergénique et établit la concordance entre la chute du V.E.M.S. et la bronchoconstriction.

Ces travaux sont repris successivement avec R. WOLFROMM, DRUTEL, SADOUL et, plus récemment, avec MILOCHEVITCH.

PRINCIPE

L'appréciation d'un trouble obstructif se traduit par la diminution du volume expiratoire maximum en une seconde (V.E.M.S.), enregistré au spiromètre. Théoriquement, un sujet normal expire en une seconde 75 à 80 % de sa capacité vitale. Le coefficient de TIFFENEAU $\frac{VEMS}{CV}$ constitue l'élément d'appréciation du degré d'obstruction bronchique chez l'asthmatique en crise ; ce coefficient est abaissé à 60 % ou plus bas et peut être normal en dehors des crises. Le volume expiratoire maximum seconde varie d'un sexe à l'autre, en fonction de la taille, du poids et de l'âge. Dans tous les cas, le V.E.M.S. observé doit

être comparé au V.E.M.S. théorique fourni par des tables, dont la plus couramment utilisée est celle de BALDWIN et COURNAND.

Le principe des tests de provocation consiste à apprécier la sensibilité bronchique en déterminant la plus petite dose d'acétylcholine dite "dose liminaire" qui, administrée par voie aérienne sous forme d'aérosols, est capable de provoquer un effet ventilatoire spirographiquement tangible, c'est-à-dire une chute de 15 à 20 % du V.E.M.S. par rapport au V.E.M.S. initialement observé.

Cet effet ventilatoire correspondant à la dose liminaire D1 est appelé "effet seuil".

La même appréciation de sensibilité bronchique est recherchée avec les allergènes suspectés, et le but de la méthode est d'apprécier, chez un même malade, le degré de sensibilité cholinergique et allergénique en comparant leurs seuils de sensibilité.

LE MATÉRIEL

Les solutions d'acétylcholine sont préparées lors de chaque séance aux concentrations suivantes :

- Solution à 1 %, donnant 100 microgrammes/litre d'aérosol.
- Solution à 1 o/oo, donnant 10 microgrammes/litre d'aérosol.
- Solution à 1 o/ooo, donnant 1 microgramme/litre d'aérosol.

Les solutions d'allergènes sont préparées à partir des extraits allergéniques fournis par le Dr. GUIBERT de l'Institut Pasteur, que nous remercions d'avoir mis à notre disposition ces solutions d'allergènes.

Ces solutions sont introduites dans une pipette.

d'aérosol (type Jouan) et la phase gazeuse de ces solutions est obtenue par l'intermédiaire d'une source d'air comprimé fourni par l'hôpital à la pression constante de 2,200 kg au cm³ et sous un débit constant de 20 l/minute.

Il est très important de vérifier constamment la pression et le débit d'air comprimé pour obtenir des aérosols stables.

L'aérosol en solution est branché entre la source d'air comprimé et une cloche spirométrique de 20 l. qui se remplit de la solution d'acétylcholine ou d'allergène en phase gazeuse.

Un repère volumétrique sur la cloche indique, à chaque inspiration du sujet branché sur cette cloche, le volume d'aérosol inhalé. L'enregistrement des débits pulmonaires se fait au pulmotest de Godart (Maison Delhomme).

TECHNIQUE D'ENREGISTREMENT

L'inhalation d'aérosol et l'enregistrement spiromographique exigent, en raison de certaines difficultés liées tant au malade qu'à l'opérateur, une coopération efficace du malade, ce qui n'est le cas ni des sujets pusillanimes, ni des sujets trop jeunes ou trop âgés, ni des malades en crise, une coordination dynamique du couple médecin - malade pour aider ce dernier à vaincre une certaine neurotonie, à supporter un examen qui est long, fastidieux et pas toujours bien accepté ou compris.

Pour éviter les réactions tussigènes, au cours de l'examen, il est recommandé de faire inhaler auparavant au sujet, pendant 10 minutes, un aérosol d'une solution de penthonium (Penthonium : 10 gouttes dans 5 ml d'eau distillée).

On enregistre, au préalable, un ou plusieurs cycles ventilatoires; puis le malade inhale successi-

vement un litre, puis deux litres, puis trois litres d'un aérosol à 1 % d'acétylcholine, par exemple, correspondant ainsi à 100 microgrammes, 200 microgrammes, 300 microgrammes. Entre chaque dose inhalée, on enregistre un nouveau cycle ventilatoire et l'exploration progresse ainsi jusqu'à obtention de l'effet seuil, la dose liminaire étant celle qui provoque cet effet seuil.

Cette technique est longue, car l'effet seuil n'est obtenu parfois que pour 1.000 microgrammes ; mais elle est fidèle dans sa progression et elle permet de "suspendre", dès l'effet produit, le bronchospasme. Il faut savoir que les doses inhalées ne sont pas accumulées, car l'acétylcholine est détruite très rapidement. Il n'en est pas de même avec les allergènes. Si la technique de progression est la même, par contre il faut attendre 15 minutes entre chaque dose inhalée et enregistrer 3 à 4 cycles ventilatoires avant de passer à la solution supérieure.

Enfin, pour juger de la réversibilité du trouble obstructif obtenu et venant en confirmation de l'instabilité broncho-motrice de l'asthmatique, il est nécessaire de faire inhaler au sujet un aérosol d'aleudrine pendant 10 minutes et de vérifier la réversibilité par un nouveau cycle ventilatoire, en sachant que cette épreuve demande des délais parfois assez longs, jusqu'à 30 minutes, avant qu'elle ne soit objective au spirographe.

RÉSULTATS ET INTERPRÉTATION

Ce sont les doses liminaires obtenues d'acétylcholine et d'allergènes qui témoignent, non seulement de la sensibilité bronchique, mais de l'importance de l'hyperexcitabilité broncho-motrice..

Au test qualitatif d'appréciation subjective, se superpose un test quantitatif hautement significatif.

D'autre part, cette méthode permet une comparai-

son chiffrée entre l'excitabilité cholinergique, c'est-à-dire non spécifique d'un bronchospasme quelle que soit sa cause, et la sensibilité broncho-motrice allergénique, c'est-à-dire spécifique à tel ou tel allergène.

Le rapport $\frac{\text{Dose liminaire d'acétylcholine (Dl Ac)}}{\text{Dose liminaire d'allergène (Dl Al)}}$

sur lequel nous reviendrons, exprime ce que R. TIFFE-NEAU a désigné sous le terme de degré d'allergie broncho-pulmonaire. Enfin, il faut tenir compte d'une manière rigoureuse, dans les 12, 24 ou 48 heures suivant les tests de provocation, des réactions syndromiques, crise d'asthme, coryza, et ceci tout particulièrement lorsque les tests cutanés se sont révélés négatifs.

LIMITES DE LA METHODE

Il apparaît rapidement que cette méthode d'exploration ventilatoire est entachée d'erreurs et poursuivie de critiques qui se justifient si l'on interprète avec une rigueur excessive les valeurs obtenues. C'est pourquoi il est nécessaire de souligner la valeur relative des doses liminaires en fonction de deux éléments :

1)- L'état subjectif de l'opérateur (SADOUL), ce qui exige de la part de ce dernier un entraînement parfait aux modalités techniques, et oblige parfois à recommencer les épreuves à plusieurs jours d'intervalle, chez des malades peu coopérants ou lorsque les résultats peu significatifs sont en désaccord avec la clinique.

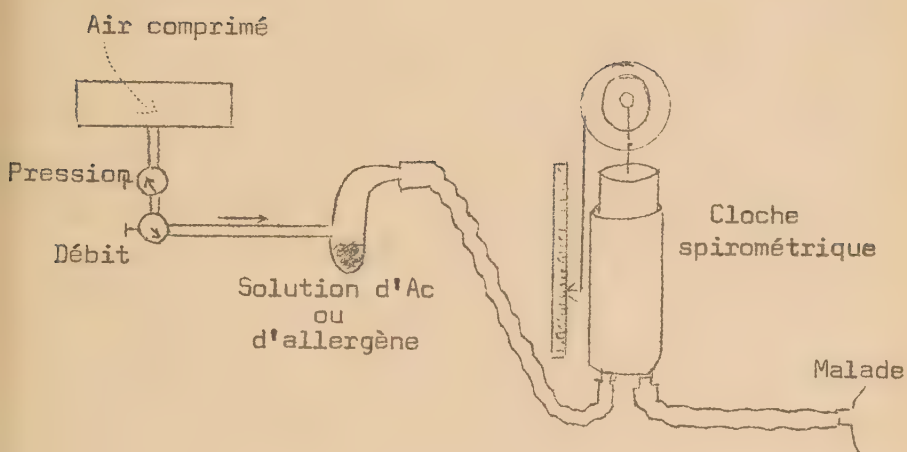
2)- Les modifications physiopathologiques de l'arbre bronchique, chez un malade surinfecté, donc bronchorrhéique, qui modifient l'appréciation qualitative et surtout quantitative de la sensibilité broncho-motrice.

Enfin, la critique la plus sérieuse réside dans le fait qu'il existe, entre l'appareillage et le sujet, une somme d'"espaces morts", tant techniques que physiologiques, laissant prévoir des quantités non négligeables d'aérosol ne prenant pas part aux réactions bronchiques. Mais on pense que la quantité non inhalée est quelque peu fixe et que la dose liminaire obtenue reste, en valeur relative, et à 100 microgrammes près, celle qui effectivement produit l'effet seuil.

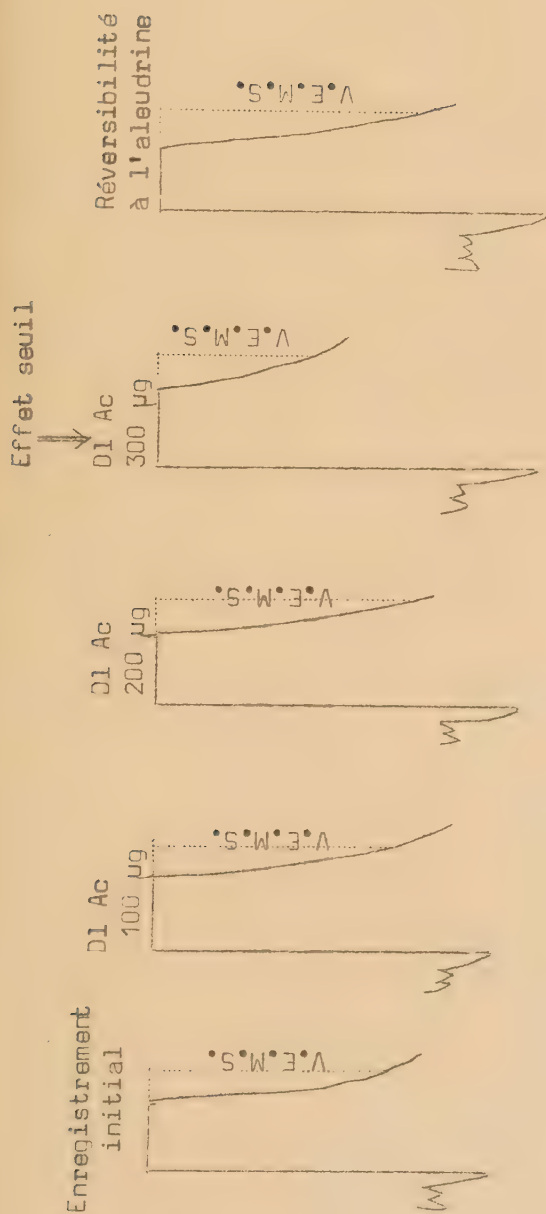
Cette technique de mesure ne représenterait aucune valeur prise isolément, et nous savons que ces résultats ne prennent une valeur réelle qu'au sein du dossier complet du malade, comme il n'est pas pensable d'interpréter une N.F. ou une vitesse de sédimentation prise isolément.

L'intérêt de cette méthode de mesure - comme tout examen pratiqué en laboratoire - n'a d'intérêt diagnostique et pronostique qu'en confrontation avec l'examen clinique.

Une collaboration étroite doit donc être établie entre le laboratoire d'exploration fonctionnelle pulmonaire et le clinicien allergologue ou interniste.



SCHEMA D'APPAREILLAGE



EXEMPLE D'EFFET SEUIL OBTENU POUR UNE DL Ac 300 µg

La chute du V.E.M.S. doit être d'au moins 20 %
pour fixer la dose liminaire et parler d'"effet seuil".

= V =

CONFRONTATION DE LA SENSIBILITÉ CHOLINERGIQUE ET DE LA SENSIBILITÉ ALLERGÉNIQUE

I/- EN FONCTION DE L'ÂGE DES MALADES.

(Cf. Tableau I)

L'âge des malades se situe entre 10 ans et plus de 60 ans, en tenant compte que le maximum de malades étudiés se situe entre 20 ans et 60 ans. En effet, peu d'adolescents de moins de vingt ans sont examinés dans le Service d'une manière courante et, au-delà de 60 ans, l'asthme n'est presque jamais "pur", mais associé à une bronchopathie chronique ou un début d'insuffisance cardiaque.

Sur l'ensemble des malades explorés - 650 -, le maximum de sensibilité cholinergique se situe entre 100 γ et 500 γ , dans une proportion de 82 %.

Par contre, la sensibilité allergénique semble plus étalée, entre 100 γ et 1.500 γ . Si l'on prend les sensibilités bronchiques allergéniques, variant entre 100 γ et 500 γ (comme pour les sensibilités cholinergiques), 48 % seulement des malades rentrent dans cette catégorie.

Donc, il semble que la sensibilité cholinergique soit plus importante ou plus franche que la sensibilité allergénique, ce qui revient à distinguer une sensibilité bronchique non spécifique, commune à 88 % des malades asthmatiques, d'une sensibilité spécifique allergénique, commune seulement dans le même

ordre de sensibilité (100 % à 500 %) à 48 % des malades explorés.

II/- EN FONCTION DE LA FRÉQUENCE DES CRISES.

Nous avons distingué deux groupes de malades :

- Ceux présentant des crises fréquentes : crise journalière, ou se répétant une à trois fois par semaine ;

- Ceux présentant des crises rares : crise mensuelle, trimestrielle ou annuelle.

Cette division paraît arbitraire. Mais il faut tenir compte de l'imprécision fournie par l'interrogatoire de malades qui fixent mal eux-mêmes la fréquence de leur crise dans une affection elle-même variable, d'une saison à l'autre, d'une année à l'autre ou d'une période de leur vie à une autre.

Nous avons étudié séparément la sensibilité cholinergique et la sensibilité allergénique.

1°)- Sensibilité cholinergique.

Sur 407 malades explorés, 286 malades, soit 70%, ont des crises fréquentes, avec pratiquement une DIAC comprise entre 500 % et 50 %. Par contre, 121 malades ont des crises rares, soit 30 %.

Considérant uniquement les sensibilités bronchiques comprises entre 50 % et 500 %, nous constatons que, sur 384 malades (Cf. Tableau II) :

- 286, soit 74 % des malades, ont des crises fréquentes,
- 98, soit 26 % des malades, ont des crises rares.

Il semble donc bien prouvé que la fréquence des crises est en rapport, pour plus des trois-quarts des malades, avec un seuil bronchique cholinergique bas, c'est-à-dire une sensibilité bronchique élevée (500 %

-42 bis-

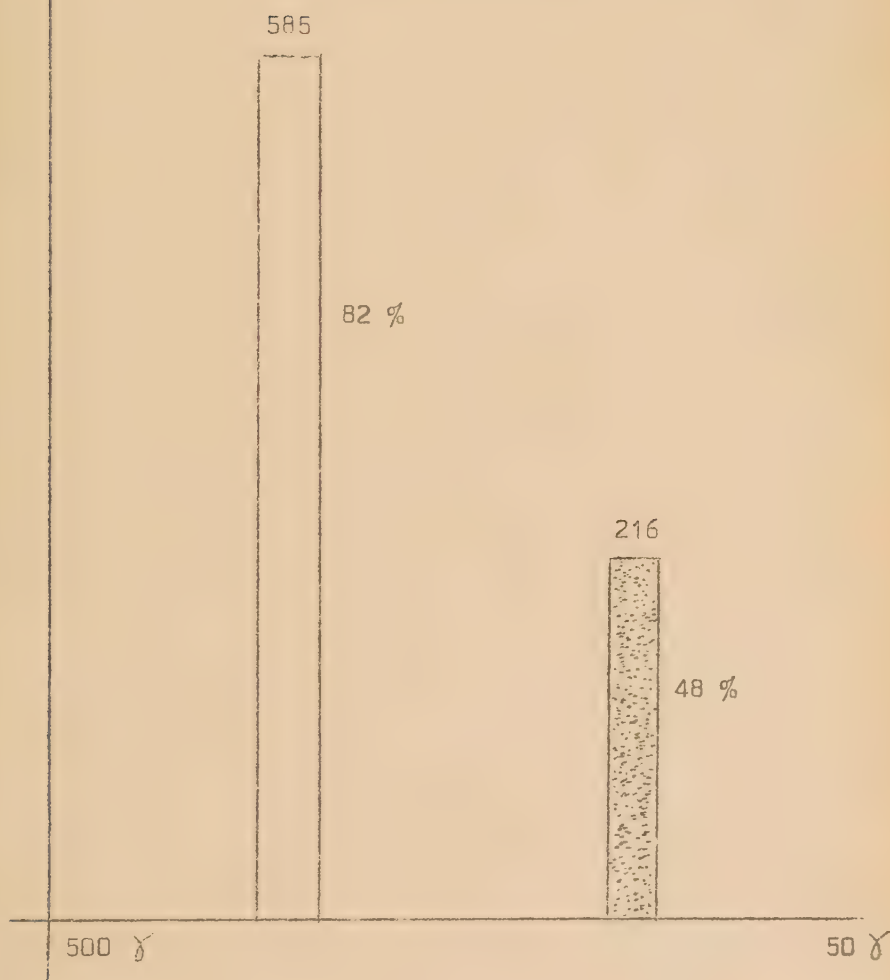
Nombre
de cas



Sensibilité cholinergique



Sensibilité allergénique



Sensibilité bronchique
cholinergique allergénique

SENSIBILITÉ CHOLINERGIQUE ET ALLERGENIQUE
EN FONCTION DE L'ÂGE

T A B L E A U I

et en dessous).

2°)- Sensibilité allergénique.

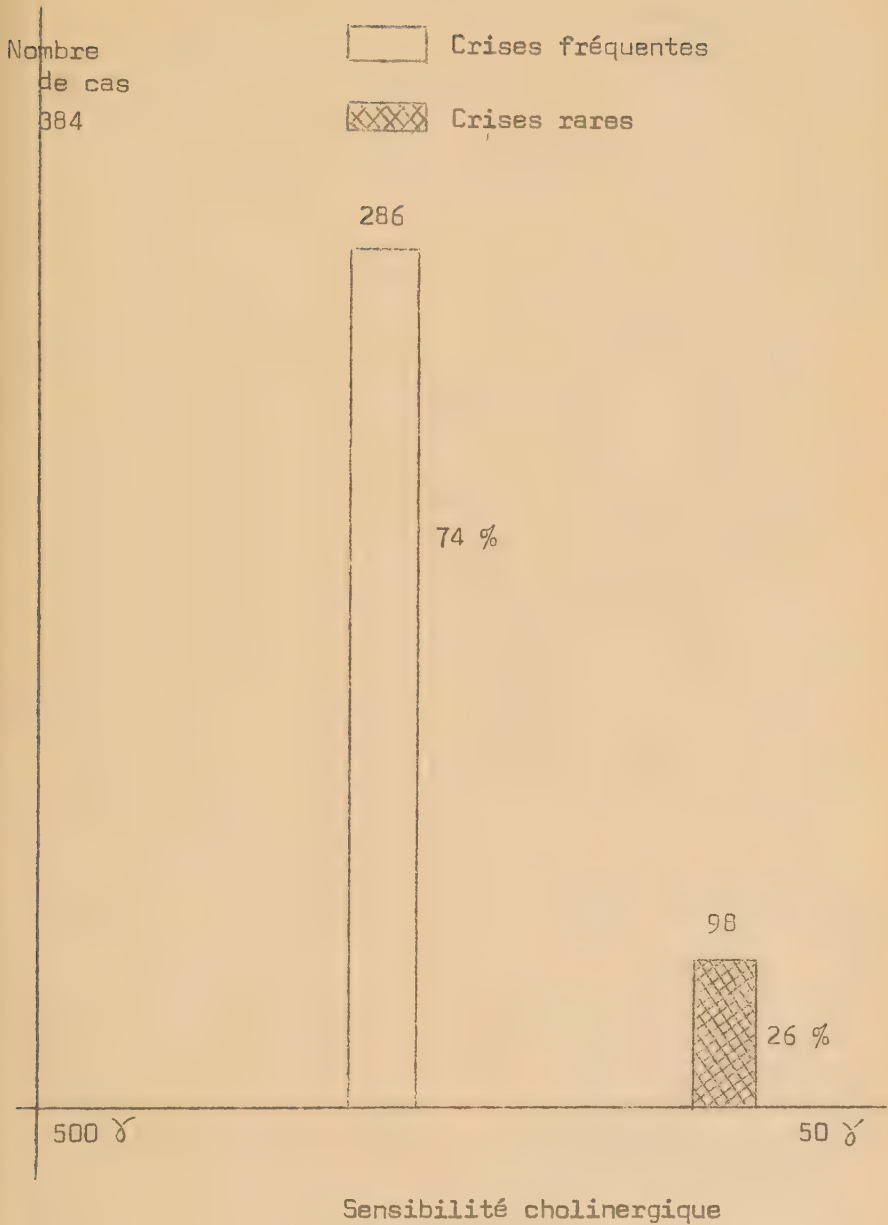
Sur 309 malades explorés, 131, soit 42 %, présentent des crises fréquentes.

Considérant uniquement les DLP comprises entre 50 X et 500 X (donc la même échelle de sensibilité bronchique que pour l'acétylcholine), c'est-à-dire pour 161 malades, nous constatons (Cf. Tableau III) que :

- 131 malades, soit 80 %, ont des crises fréquentes,
- 30 malades, soit 20 %, ont des crises rares.

Ces chiffres sont presque superposables à ceux correspondant à la sensibilité cholinergique et confirment le rapport qui existe entre la fréquence des crises et le seuil bronchique allergénique bas.

De plus, ces constatations nous permettent d'affirmer le parallélisme d'action de l'acétylcholine ou de l'allergène dans la survenue et la fréquence des crises d'asthme.

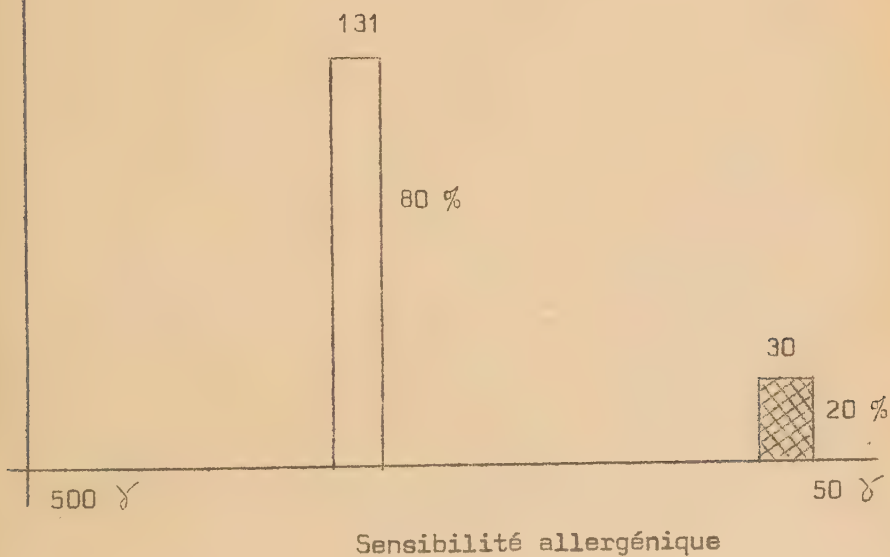


FREQUENCE DES CRISES ET SENSIBILITE CHOLINERGIQUE

TABLEAU II

Nombre
de cas
161

Crises fréquentes
 Crises rares



FREQUENCE DES CRISES ET SENSIBILITÉ ALLERGENIQUE

T A B L E A U I I I

= VI =

CONFRONTATION DE LA SENSIBILITÉ CHOLINERGIQUE
ET DE LA SENSIBILITÉ ALLERGENIQUE
EN FONCTION DES TESTS CUTANÉS

Nous avons dit que les tests cutanés n'avaient qu'une valeur d'orientation, et nous pensons que cette "orientation allergénique" doit être confirmée par la sensibilité de l'"organe cible" : la bronche.

Il nous a semblé intéressant de dissocier :

- la sensibilité bronchique cholinergique non spécifique,
- de la sensibilité bronchique allergénique spécifique.

1°)- Sensibilité cholinergique (Cf. Tableau IV).

Sur 644 dossiers étudiés :

- 248 malades présentaient des tests cutanés négatifs,
- 396 malades présentaient des tests cutanés positifs.

En ce qui concerne les malades à tests cutanés négatifs (248), 207 malades, soit 86 %, ont une D1 Ac comprise entre 100 γ et 500 γ , ce qui prouve que l'absence de sensibilité cutanée allergénique n'empêche pas une sensibilité bronchique non spécifique.

En ce qui concerne les malades à tests cutanés positifs (396) :

- 372 malades, soit 95 %, ont une DI Ac comprise entre 100 γ et 500 γ ,
- 24 malades, soit 5 %, ont une DI Ac comprise entre 1.000 γ et 1.500 γ .

Ce qui prouve qu'à une sensibilité allergénique cutanée correspond une sensibilité bronchique cholinergique certaine pour 95 % des malades.

Considérant, d'autre part, les 396 malades à tests positifs, nous avons recherché, parmi ceux ayant une forte sensibilité cutanée

$$\frac{1}{5.000.000} \quad \frac{1}{500.000}$$

quelle était la sensibilité cholinergique.

Il apparaît que 126 malades entrant dans cette catégorie ont une sensibilité cholinergique comprise entre 100 et 200 γ , soit 31 % des malades, soit 1/3 des malades, ont une sensibilité cholinergique basse, correspondant à une forte sensibilité cutanée.

Enfin, si nous étudions les sensibilités cholinergiques, comprises entre 100 γ et 500 γ , 582 malades se répartissent ainsi (Cf. Tableau V) :

- 375 malades, soit 65 %, ont des tests cutanés positifs,
- 207 malades, soit 35 %, ont des tests cutanés négatifs.

Il semble donc que, pour deux tiers des malades, ayant une sensibilité bronchique cholinergique élevée, les tests cutanés sont positifs.

2°)- Sensibilité allergénique .

Sur 437 dossiers étudiés (Cf. Tableau VI) :

- 224 malades présentaient des tests cutanés négatifs,
- 213 malades présentaient des tests cutanés positifs.

En ce qui concerne les malades à tests cutanés négatifs : 224,

- 174 ont une D1 P comprise entre 3.000 γ et 1.000 γ , soit 79 % ;
- 50 ont une D1 P comprise entre 500 γ et 300 γ , soit 21 %.

Ces derniers correspondent à des asthmes infra-cliniques et, cliniquement, à des asthmes allergiques dont on fait la preuve de la sensibilité allergénique pulmonaire.

Ces cas particuliers seront repris dans l'étude que nous traitons à part, dans les asthmes allergiques à tests cutanés négatifs.

En ce qui concerne les malades à tests positifs : 213 :

- 69 ont une D1 P comprise entre 3.000 γ et 1.000 γ , soit 31 % ;
- 144 ont une D1 P comprise entre 500 γ et 50 γ , soit 69 %.

Ce qui prouve qu'à une sensibilité allergique cutanée correspond, pour plus des 2/3, une sensibilité bronchique élevée.

D'autre part, considérant les D1 P comprises entre 500 γ et 50 γ , c'est-à-dire correspondant à des sensibilités bronchiques élevées, 216 malades se répartissent ainsi (Cf. Tableau VII) :

- 166, soit 78 %, ont des tests cutanés positifs ;
- 50, soit 22 %, ont des tests cutanés négatifs ;

ceci prouvant que 3/4 des malades ayant une sensibilité bronchique élevée présentent des tests cutanés positifs.

Cette étude du rapport des sensibilités cutanées et des sensibilités bronchiques démontre que la sensibilité bronchique confirme, dans plus des trois-

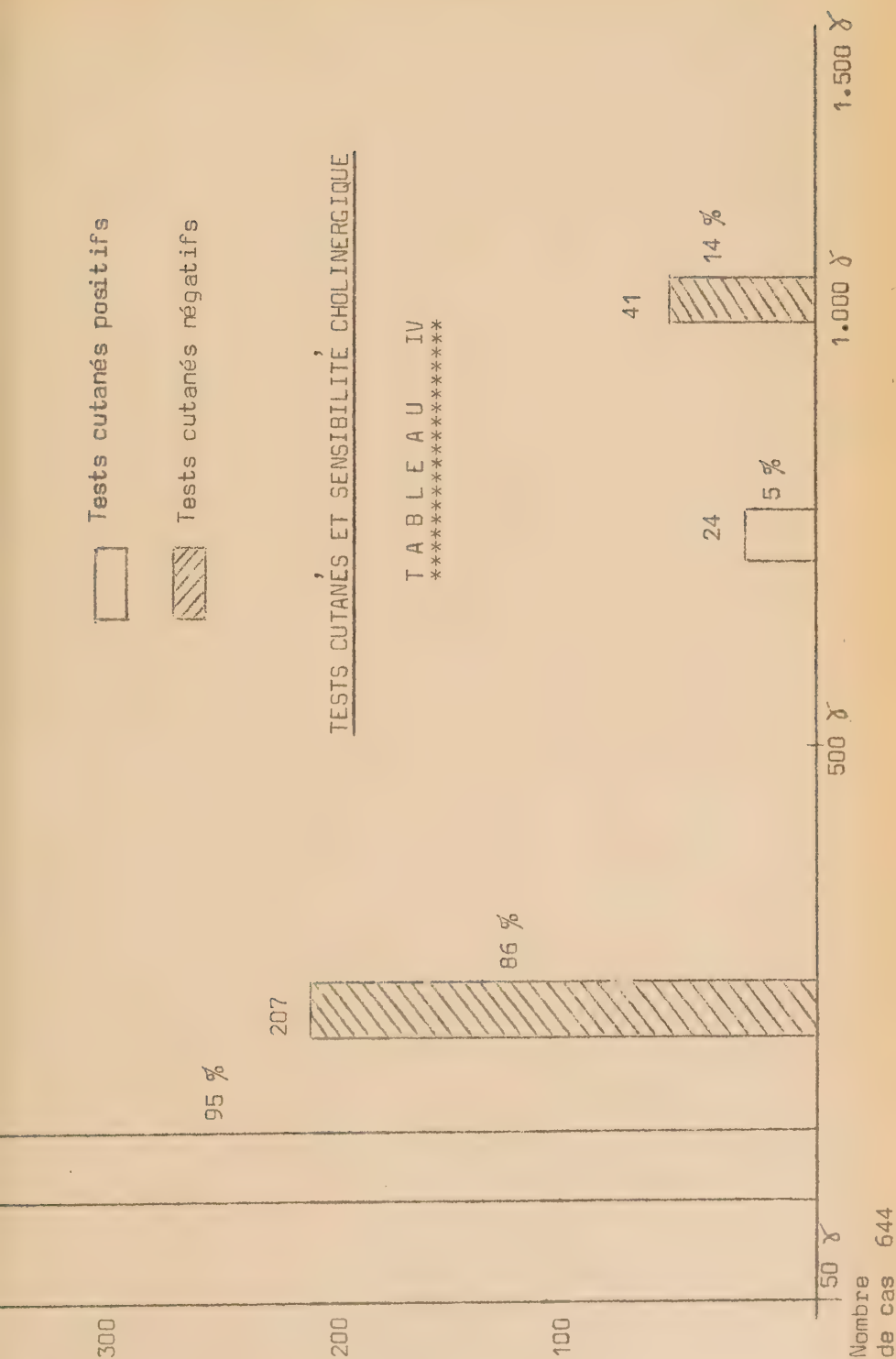
quarts des cas, la suspicion allergique cutanée et que, d'autre part, à des asthmes authentiquement allergiques cliniquement, correspond, malgré des tests cutanés négatifs, une réelle sensibilité allergénique bronchique.

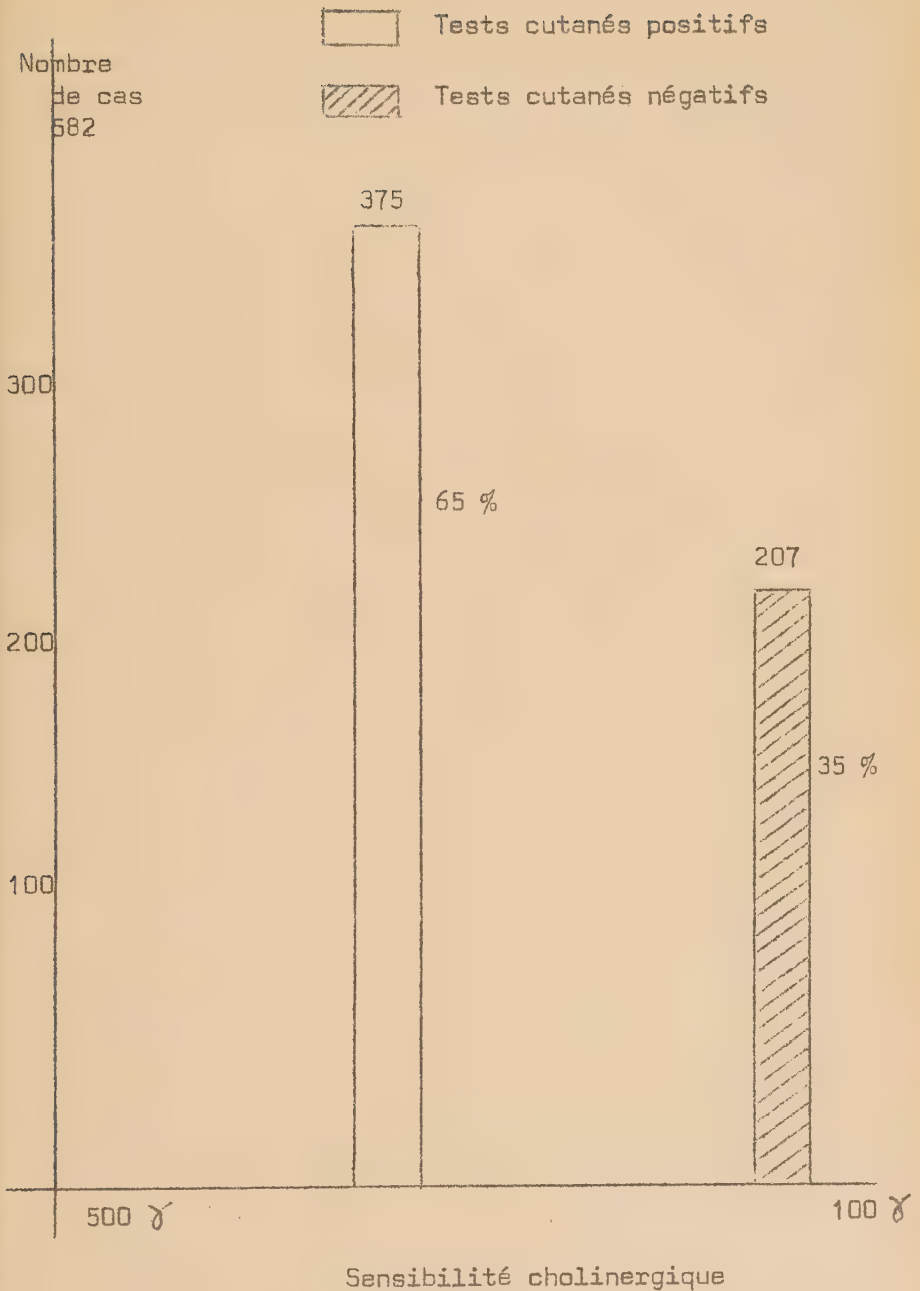
Tests cutanés positifs

Tests cutanés négatifs

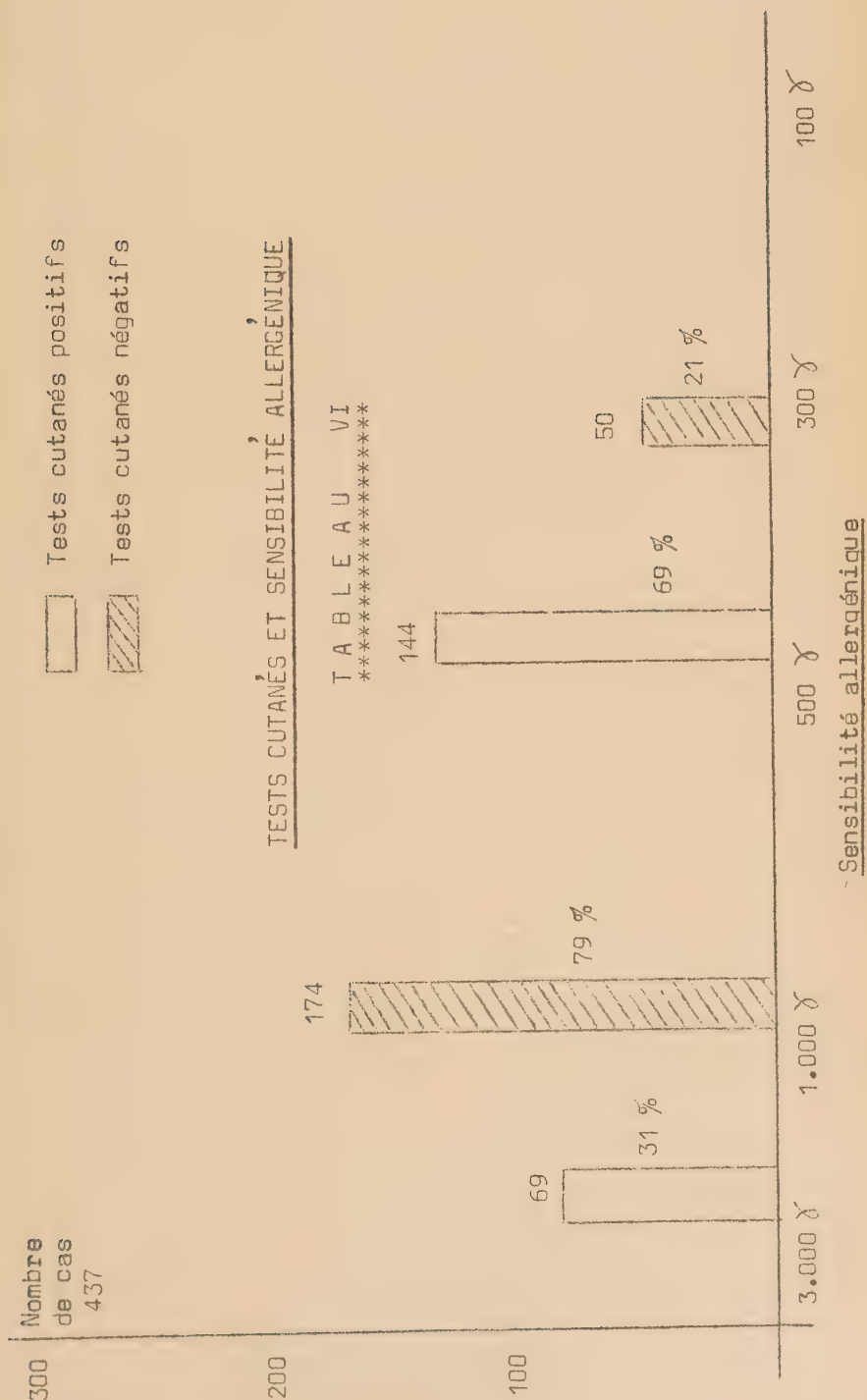
TESTS CUTANÉS ET SENSIBILITÉ CHOLINERGIQUE

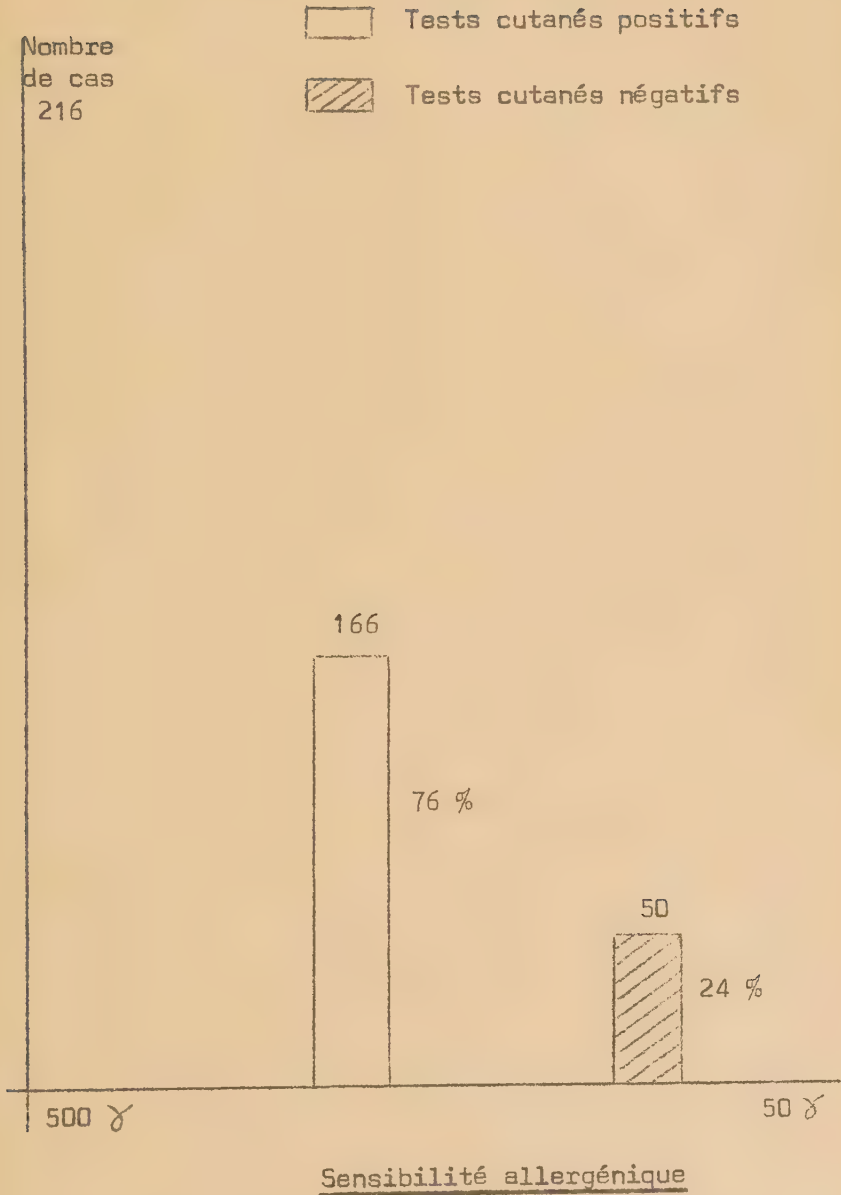
T A B L E A U IV





TESTS CUTANÉS ET SENSIBILITÉ CHOLINERGIQUE





TESTS CUTANÉS ET SENSIBILITÉ ALLERGÉNIQUE

TABLEAU VII

= VII =

COEFFICIENT D'ALLERGIE

DEFINITION

C'est le rapport qui existe entre la sensibilité bronchique cholinergique et la sensibilité bronchique allergénique :

$$\frac{DL \text{ Ac}}{DL \text{ Allergène}}$$

étudiant le rapport qui existe entre une sensibilité non spécifique (acétylcholine) et une sensibilité spécifique (allergénique).

Ce rapport, qui varie de 0,1 à 10, "exprime en microgrammes d'acétylcholine, l'activité pharmacodynamique broncho-constrictive de la quantité de médiateurs libérés par un microgramme d'extrait d'allergène".

La comparaison entre le seuil d'hypersensibilité cholinergique et le seuil d'hypersensibilité à un allergène permet d'établir un rapport entre la sensibilité bronchique au médiateur chimique et à l'allergène.

Nous étudierons successivement les variations du coefficient d'allergie en fonction :

- 1°- de la fréquence des crises ;
- 2°- de la dose liminaire d'acétylcholine et

de la dose liminaire d'allergène - poussière en particulier ;

3°- des tests cutanés.

o o

I - COEFFICIENT D'ALLERGIE ET FREQUENCE DES CRISES.

Nous avons étudié 278 cas de malades asthmatiques ayant des crises, soit fréquentes, soit rares, suivant les mêmes critères appliqués lors de l'étude des sensibilités cholinergiques et allergéniques.

Ces malades se répartissent ainsi : (Cf. Tableau VIII)

- crises fréquentes : 204 malades,
- crises rares: 74 malades.

Pour des coefficients d'allergie faible (0,1 à 0,5), 180 malades, 131 ont des crises fréquentes, ce qui représente 65 % des malades à crises fréquentes. Il semble donc qu'il n'y ait pas de rapport entre la fréquence des crises et le coefficient d'allergie.

Par contre, si nous considérons les coefficients d'allergie élevés (0,5 à 1), sur 98 malades, 73 ont des crises fréquentes, soit 74 % des malades.

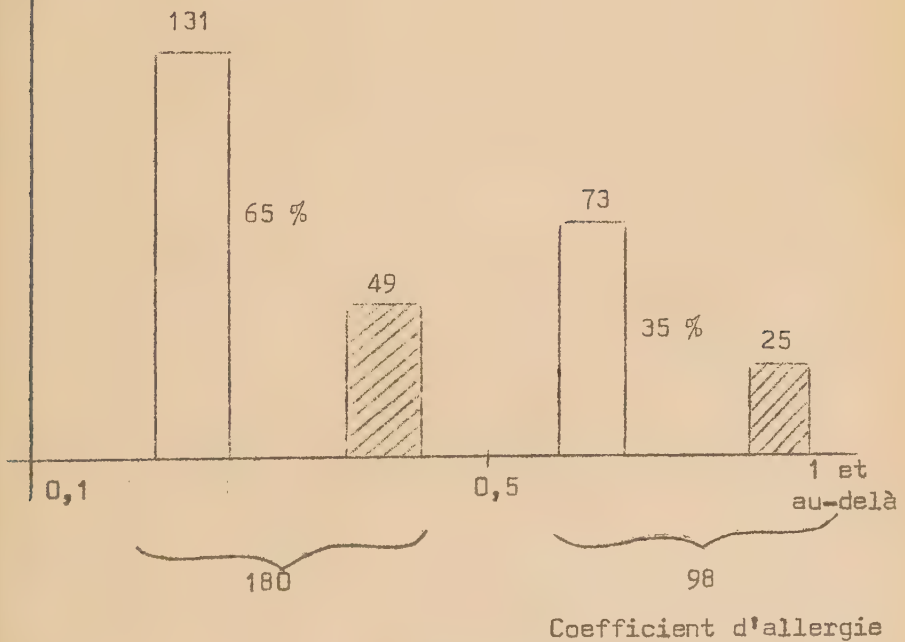
Il semble que, lorsque le coefficient d'allergie s'élève, la fréquence des crises augmente, de même que la proportion des crises rares s'abaisse.

o o

Nombre
de cas
278

 Crises fréquentes

 Crises rares



FRÉQUENCE DES CRISES ET COEFFICIENT D'ALLERGIE

T A B L E A U V I I I

II- COEFFICIENT D'ALLERGIE ET SENSIBILITÉ BRONCHIQUE.

Nous avons étudié 449 dossiers de malades asthmatiques, présentant une allergie clinique et cutanée à la poussière de maison. Pour chacun de ces malades, nous étudions séparément le coefficient d'allergie en fonction de la sensibilité bronchique cholinergique et en fonction de la sensibilité bronchique allergénique poussière de maison.

1°)- Coefficient d'allergie et sensibilité cholinergique.

Nous avons considéré les seuils cholinergiques élevés, entre 50 γ et 400 γ , correspondant à de fortes sensibilités bronchiques (Cf. Tableau IX).

Sur 358 malades, qui représentent 79 % du lot de malades étudiés (449) :

- 246 malades ont un coefficient d'allergie faible, entre 0,1 et 0,4, soit 68 % ;
- 112 malades ont un coefficient d'allergie élevé, entre 0,5 et 1, soit 32 %.

Ceci prouve qu'il n'existe pas de rapport direct entre la forte sensibilité bronchique cholinergique et le coefficient d'allergie, permettant de distinguer, chez l'asthmatique, le degré de sensibilité cholinergique du coefficient d'allergie.

2°)- Coefficient d'allergie et sensibilité allergénique.

Nous avons considéré de même les seuils allergéniques élevés, entre 50 et 400 γ , correspondant aux fortes sensibilités allergéniques bronchiques (Cf. Tableau IX).

Sur 124 malades :

- 18 ont un coefficient d'allergie faible, entre 0,1

et 0,4, soit 16 % ;

- 106 ont un coefficient d'allergie élevé, entre 0,5 et 1, soit 84 %.

Si nous comparons avec les seuils bronchiques allergéniques élevés, entre 500 χ et 1.000 χ , correspondant aux faibles sensibilités bronchiques (Cf. Tableau X) :

Sur 325 malades :

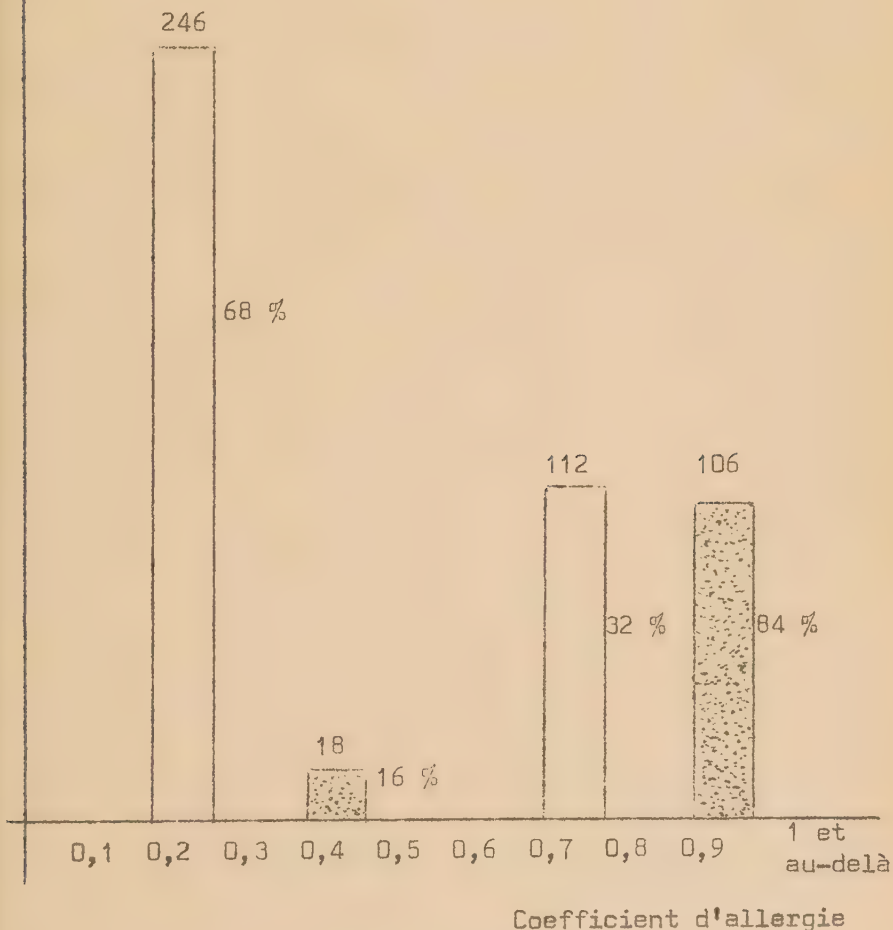
- 235 ont un coefficient d'allergie faible, entre 0,1 et 0,4, soit 73 % ;
- 86 ont un coefficient d'allergie élevé, entre 0,5 et 1, soit 27 %.

Ceci prouve qu'à une sensibilité bronchique élevée (entre 50 et 400 χ) correspond un coefficient d'allergie élevé (84 %), et qu'à une sensibilité bronchique faible (entre 500 et 1.000 χ) correspond un coefficient d'allergie faible (73 %). Il existe bien un rapport direct entre le seuil de sensibilité bronchique allergénique et le coefficient d'allergie.

Par conséquent, s'il n'existe pas de relation directe entre la sensibilité cholinergique, non spécifique, et le coefficient d'allergie, il existe bien un rapport entre le seuil de sensibilité bronchique spécifique allergénique et le coefficient d'allergie.

Nombre
de cas
449

☐ Sensibilité cholinergique
☒ Sensibilité allergénique



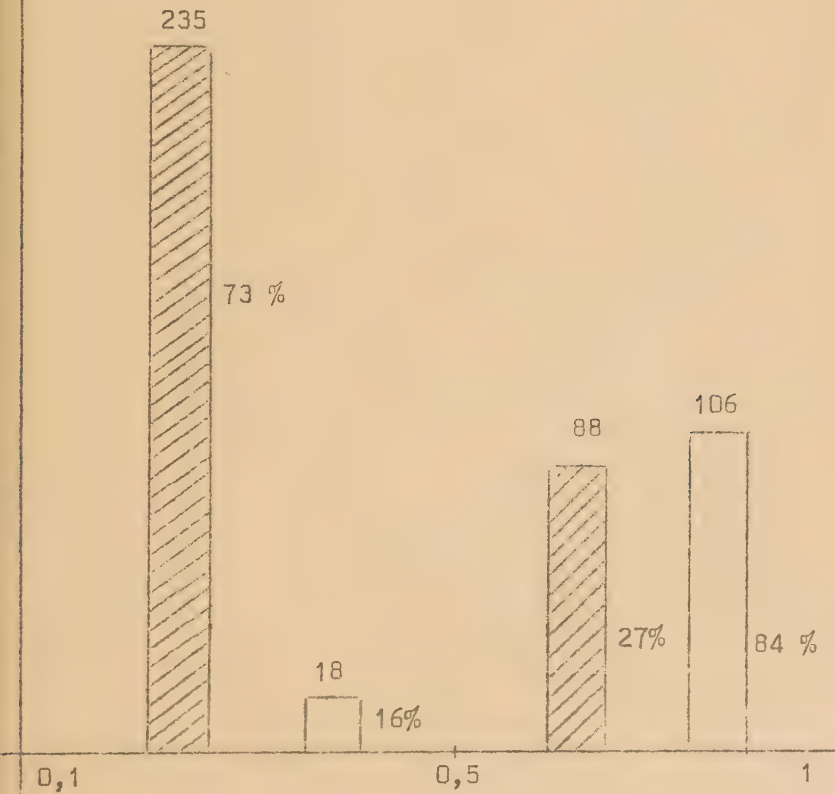
COEFFICIENT D'ALLERGIE ET SENSIBILITÉS CHOLINERGIQUE
 ET ALLERGÉNIQUE COMPRISES ENTRE 50 % ET 400 %.

T A B L E A U I X

Nombre
de cas

 Sensibilité allergénique
entre 50 γ et 400 γ

 Sensibilité allergénique
entre 500 γ et 1.000 γ



COEFFICIENT D'ALLERGIE ET SENSIBILITE ALLERGENIQUE

T A B L E A U X

III - COEFFICIENT D'ALLERGIE ET TESTS CUTANÉS.

Notre étude porte sur 356 dossiers de malades asthmatiques, ayant tous eu un inventaire allergologique et des tests par inhalation acétylcholinique et allergénique (poussière). Nous avons retenu ces dossiers de malades ayant une sensibilité bronchique comprise entre 10 % et 1.000 % d'acétylcholine ou de poussière.

Les coefficients d'allergie ont été classés en deux groupes :

- les coefficients d'allergie faible, de 0,1 à 0,4 ;
- les coefficients d'allergie élevée, de 0,5 à 1 et au-delà.

En ce qui concerne les tests cutanés, nous avons également deux groupes de malades :

- les malades à tests cutanés négatifs,
- les malades à tests cutanés positifs, dont accréditant une positivité aux tests cutanés à partir du 1/50.000.

Résultats (Cf. Tableau XI)

99 malades ont des tests cutanés négatifs, soit 27% ;
257 malades ont des tests cutanés positifs, soit 73 %.

1°)- Parmi les 99 malades à tests négatifs :

- 83 malades, soit 83 %, ont un coefficient d'allergie faible ;
- 16 malades, soit 17 %, ont un coefficient d'allergie élevé.

Il est à noter que, sur les 16 malades à tests cutanés négatifs, présentant un coefficient d'allergie élevé, 14 d'entre eux étaient des asthmes cortico-dépendants, surinfectés et bronchorrhéiques.

2°)- Parmi les 257 malades à tests cutanés positifs:

- 193 malades, soit 75 %, ont un coefficient d'allergie élevé ; en particulier :
 - . 65 d'entre eux ont un coefficient égal ou supérieur à 1 ;
 - . 64 malades, soit 25 %, ont un coefficient d'allergie faible.

Ceci nous permet de dire que trois-quarts des malades à tests cutanés positifs ont un coefficient d'allergie élevé, confirmant la sensibilité cutanée et celle de l'organe cible bronchique et que, d'autre part, les coefficients d'allergie faible correspondent, dans une proportion de 83 %, aux tests cutanés négatifs.

L'exploration fonctionnelle pulmonaire par tests d'inhalation et mesure quantitative confirme bien la suspicion clinique et la valeur approximative des tests cutanés, ajoutant au seuil d'allergie cutanée une notion plus précise d'allergie bronchique.

Pour compléter cette étude des coefficients d'allergie, nous avons repris, pour chacun des coefficients, le nombre de malades ayant des tests cutanés négatifs et des tests cutanés positifs (Cf. Tableau XII).

Nous constatons :

- d'une part, que le nombre de malades à tests cutanés négatifs diminue à mesure que le coefficient d'allergie s'élève ;

- d'autre part, que le nombre de malades à tests cutanés positifs s'élève à mesure que le coefficient d'allergie s'élève ;

ce tableau venant confirmer l'impression des pourcentages établis dans le tableau précédent et justifiant la relation qui existe entre le seuil de sensibilité cutanée et la sensibilité bronchique.

Enfin, nous avons considéré uniquement les coefficients d'allergie élevés, c'est-à-dire égal ou supérieur à 1, et pour chacun de ces coefficients variant de 100 à 1.000, nous avons relevé également

100 1.000

les malades à tests négatifs et positifs (Cf. Tableau XIII).

Ceci nous permet de constater :

- 21 malades à tests cutanés négatifs ont une sensibilité bronchique égale ou supérieure à 400 $\%$, dont 13 ont une sensibilité bronchique très faible (1.000 $\%$).

- 48 malades à tests cutanés positifs sur 65 malades, soit 73 %, ont une sensibilité bronchique inférieure à 500 $\%$, donc une sensibilité bronchique relativement élevée.

Ceci nous confirme encore, pour un groupe particulier de malades à coefficient d'allergie élevé, la relation qui existe entre le degré d'allergie pulmonaire et la sensibilité allergique cutanée suspectée.

Nombre
de cas
356

Tests cutanés positifs

Tests cutanés négatifs

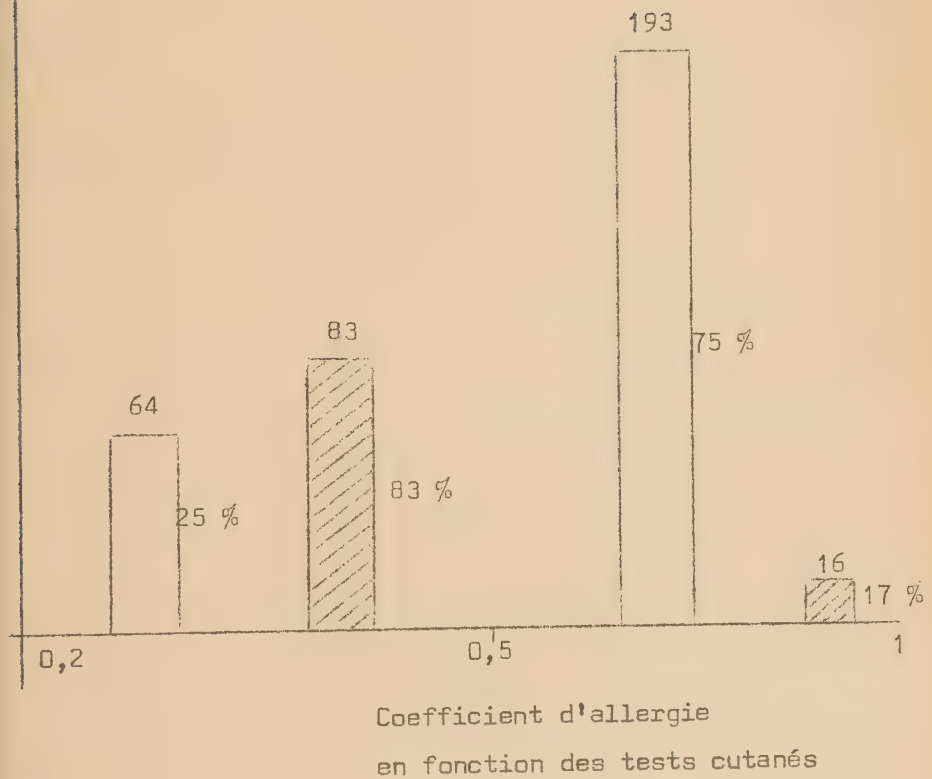
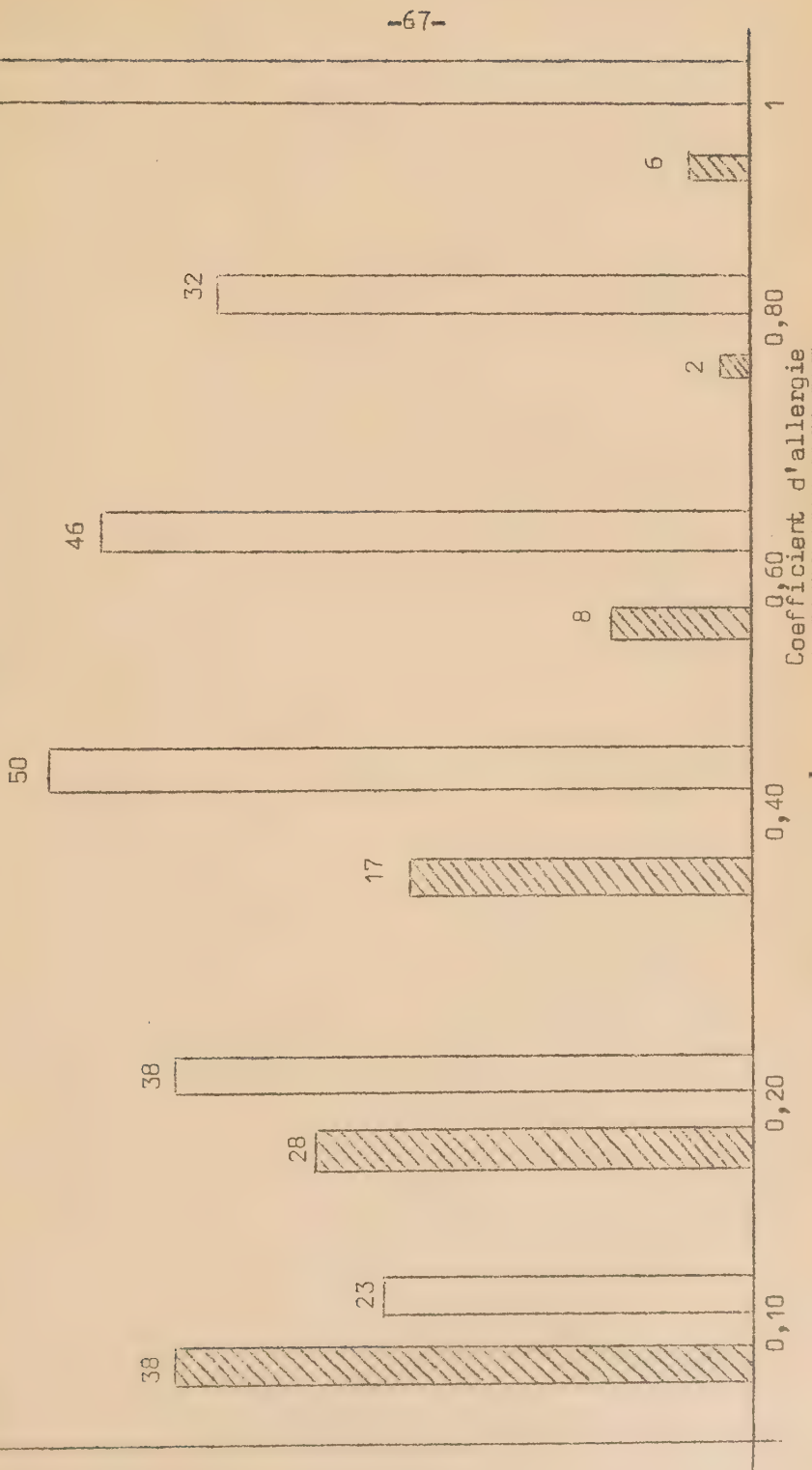


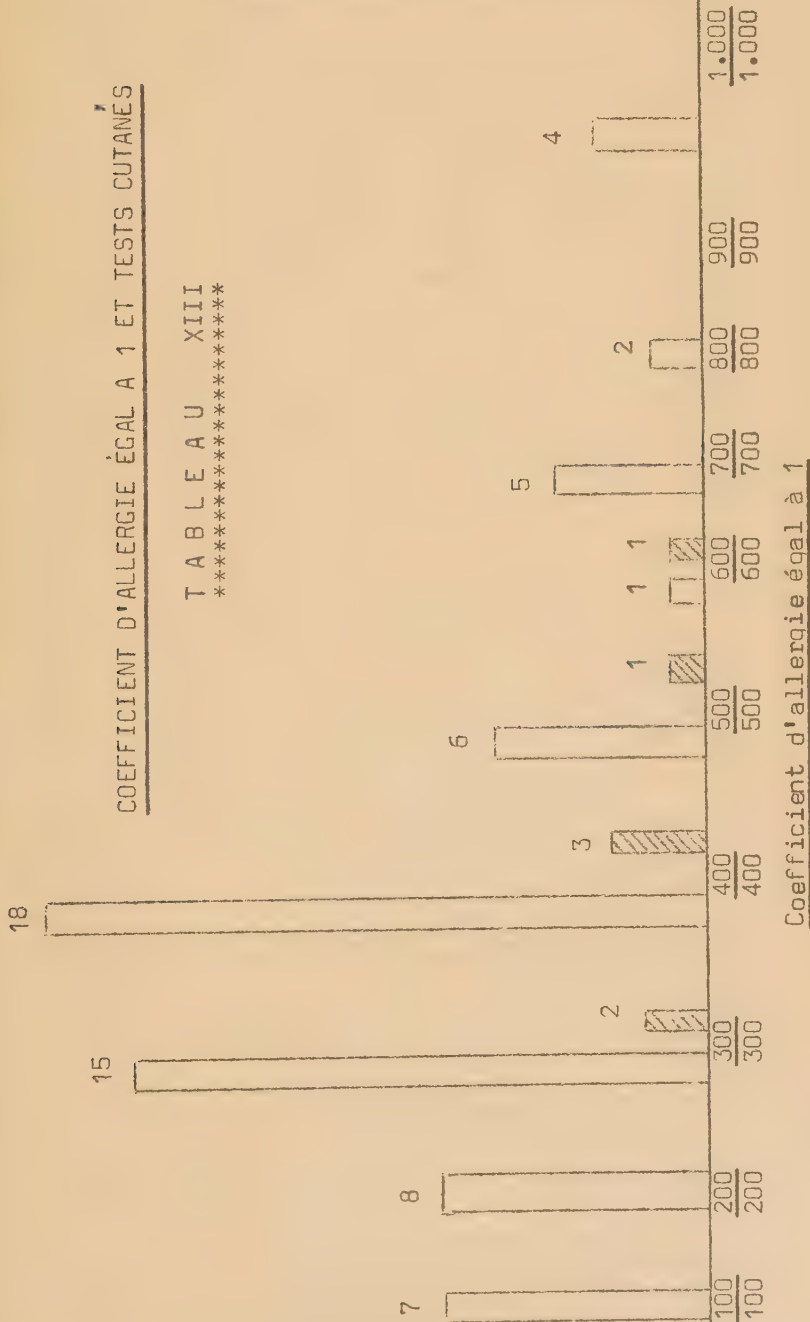
TABLEAU XI

Tests cutanés négatifs



COEFFICIENT D'ALLERGIE ÉGAL A 1 ET TESTS CUTANÉS

T A B L E A U XIII



Coeficient d'allergie égal à 1

= VIII =

LES RÉACTIONS SYNDROMIQUES

Les réactions syndromiques constituent un chapitre particulier dans cette étude des tests de provocation ventilatoire chez l'asthmatique.

Il convient d'en rappeler :

- a)- la définition,
- b)- les manifestations ;

un certain nombre d'observations nous permettent d'en étudier :

- c)- l'intérêt diagnostique,
l'intérêt thérapeutique,
l'intérêt pronostique,
- d)- et l'interprétation de telles réactions.

Qu'entend-on par "réaction syndromique" ?

Il s'agit d'une réaction qui tend à reproduire les faits pathologiques observés chez les malades. Chez l'asthmatique, en particulier, il s'agira d'une crise d'asthme ; à un degré moindre, une simple gêne respiratoire, une oppression thoracique.

Parfois, des manifestations nasales accompagnent habituellement la crise d'asthme : pour l'un, ce sera un coryza spasmodique ; pour l'autre, des éternuements en salves, ou un larmolement, parfois une toux spasmodique. Ces manifestations s'accompa-

gnent de temps en temps d'un clocher thermique, d'une asthénie ou d'une simple lassitude. Mais il s'agit toujours d'un état d'aggravation du malade par rapport à son état antérieur, aggravation portant sur les symptômes généralement présentés.

Il s'agit donc de réaction syndromique d'aggravation. Contrairement aux tests cutanés, on n'observe pas ici de réaction syndromique d'atténuation. On constate ces réactions d'aggravation aussi bien après les tests cutanés aux divers allergènes explorés, qu'après les tests ventilatoires de provocation allergénique (poussières de maison, moisissures, Candidine, allergènes professionnels). Mais il n'existe aucun parallélisme entre les deux. Autrement dit, il y a souvent dissociation entre les réactions syndromiques après les tests cutanés et les réactions d'aggravation aux tests ventilatoires.

On comprend aisément la difficulté que l'on a à apprécier cette réaction. En effet, elle se produit rarement dans les minutes qui suivent l'épreuve, sous les yeux du médecin. Il s'agit habituellement d'une réaction tardive, dans les heures qui suivent le test de provocation : le soir, la nuit suivante, parfois 24 ou 48 heures plus tard. C'est donc le malade lui-même qui en sera l'observateur. Et l'on sait combien il est difficile d'être objectif, pour apprécier la part qui revient aux réactions ventilatoires d'aggravation, à la maladie elle-même et à l'état subjectif du malade. En tout cas, on ne tiendra compte que d'une réaction survenant chez un sujet indemne de crises depuis un certain temps. Il est évident que si le malade fait des crises quotidiennes, il faudra être beaucoup plus sévère pour retenir une réaction d'aggravation et exiger dans ce cas une crise particulièrement violente. Pour la calmer, le malade est parfois obligé d'utiliser des moyens thérapeutiques inhabituels (corticoïdes, par exemple).

Il faudra également s'assurer qu'en dehors du choc psychologique éprouvé par certains malades au

cours de l'exploration fonctionnelle respiratoire, aucun élément extérieur n'est survenu pouvant expliquer à lui seul l'aggravation : une infection surajoutée, par exemple, ou une exposition directe importante à l'allergène supposé responsable, une influence psychique personnelle.

Telle Madame V... qui, l'après-midi suivant les tests ventilatoires, fait un ménage particulièrement important, vide des armoires, tape les tapis, etc... Or, le soir, elle fait une violente crise d'asthme, telle qu'elle n'en avait pas présenté depuis des mois.

Malgré la part de responsabilité des tests ventilatoires dans cette aggravation de l'asthme, on ne peut retenir ce cas comme une réaction syndromique valable.

Autre cause d'erreur :

Monsieur R..., 35 ans, présente, dans la nuit qui suit les tests ventilatoires, une forte crise d'asthme. Mais, en l'interrogeant, nous apprenons que ce malade est sous synacthène intra-musculaire (à raison d'une injection par semaine depuis des mois). Mais il a interrompu volontairement ce traitement quinze jours avant l'exploration fonctionnelle.

Si cette rigueur d'interprétation est observée, on peut alors retenir comme valables ces réactions syndromiques.

= Quels furent nos moyens d'étude ?

Ayant éliminé toutes ces fausses réactions syndromiques, nous avons retenu 35 observations particulièrement intéressantes de malades ayant présenté de telles réactions. 35 cas par rapport aux 350 dossiers étudiés, c'est relativement peu ; cela ne représente qu'un cas sur cent environ. Par conséquent, il semble que les réactions syndromiques soient le privilège

ge d'un petit nombre de malades. Mais il faut aussi noter que cette notion est relativement récente et qu'un grand nombre de dossiers n'en portent pas mention.

A la lumière de quelques observations privilégiées, nous allons essayer d'en étudier l'intérêt, tant diagnostique que thérapeutique et pronostique ; quant à l'interprétation physio-pathologique de cette réaction syndromique, tout n'est pas encore expliqué.

OBSERVATION 1 :

Madame C..., 40 ans, vient consulter en Septembre 1967 pour un asthme relativement sévère et surinfecté. Par ailleurs, cette malade présente une lourde hérédité allergique, tant personnelle que familiale. Les tests cutanés sont tous négatifs. Cliniquement, on ne retrouve pas d'allergènes vraiment responsables. Il n'est pas fait d'exploration ventilatoire chez cette malade, et bien que la malade présente une lourde hérédité allergique, on conclut à un "asthme" bronchique non allergique. Un traitement classique est mis en route (vaccination CCB, antibiothérapie, corticoïdes, etc...). En Juillet 1969, l'état respiratoire de cette malade ne fait que s'aggraver, au point qu'elle est hospitalisée à l'Hôpital Rothschild pour un état de mal. On refait un bilan allergologique complet.

Les tests cutanés restent négatifs (La malade recevait de fortes doses de corticoïdes) et l'on fait une EFR avec tests de provocation, un mois après la dernière crise. Celle-ci objective non seulement une hyperexcitabilité cholinergique, mais également allergénique. En effet :

$$\frac{D1 \text{ Ac}}{D1 \text{ P}} = \frac{500 \text{ } \gamma}{500 \text{ } \delta} = 1$$

Deux heures après les tests ventilatoires de provocation allergénique, cette malade présente une forte crise d'asthme ; son médecin doit lui prescrire

une injection de Betnesol Carena intra-veineuse. On porte alors le diagnostic d'asthme allergique à la poussière de maison.

On met en route une désensibilisation à la poussière de maison (Institut Pasteur) : 0,15 cc de la dilution à 1/5 milliards. Dès la première injection, la malade est très améliorée. Elle ne prend plus de Cortisone, alors qu'elle en avait en permanence, au point qu'elle avait contracté une insuffisance surrénale (Les dosages du cortisol plasmatique étant très bas).

Nous constatons qu'il s'agissait bien d'un asthme allergique à la poussière, comme vient de le confirmer l'évolution favorable après désensibilisation à l'allergène responsable. Les tests de provocation ont objectivé cette allergie. La réaction syndromique a matérialisé la responsabilité de la poussière. L'intérêt diagnostique, dans cet asthme allergique à tests cutanés négatifs paraît évident et démontré. Il s'agissait, d'autre part, d'un asthme ayant un degré d'allergie pulmonaire élevé, comme en témoigne le coefficient d'allergie égal à 1. L'amélioration considérable et rapide de l'état respiratoire de Madame C... nous permet de dire que la désensibilisation spécifique fut favorable et que le pronostic de cet asthme est bon.

OBSERVATION 2 :

Monsieur K..., 35 ans, asthmatique depuis 10 ans. L'enquête allergologique confirme l'impression clinique de la responsabilité de la poussière dans ses crises. En effet, les tests cutanés à la poussière sont positifs avec un seuil à 1/50.000. L'exploration fonctionnelle respiratoire objective l'hy-persensibilité bronchique.

$$\begin{array}{l} D1 \text{ Ac} = 200 \text{ } \gamma \\ D1 \text{ P} = 800 \text{ } \gamma \end{array} \quad \text{Le rapport } \frac{D1 \text{ Ac}}{D1 \text{ P}} = \frac{200}{800} = 0,2$$

Une heure après les tests ventilatoires de provocation poussière, ce malade fait une violente crise

d'asthme qui se prolonge jusqu'au lendemain, ayant nécessité du Cortancyl.

Une désensibilisation à la poussière de maison est mise en route (0,1 cc de la dilution à 1/500 millions). Les résultats sont excellents au bout de quelques semaines.

Dans ce type d'observation, la réaction syndromique ne vient que confirmer le rôle de l'allergène suspecté cliniquement, impression déjà confirmée par les tests cutanés.

Dans d'autres observations, les réactions syndromiques ont une valeur diagnostique encore plus grande, car les tests cutanés y sont négatifs, comme dans la première observation.

OBSERVATION 3 :

Madame D..., 25 ans, asthmatique depuis 4 ans. Les tests cutanés sont entièrement négatifs. L'interrogatoire ne permet pas de retrouver un allergène responsable. L'exploration fonctionnelle respiratoire est faite en Octobre 1967.

La D1 Ac = 300 γ

D1 P = 1.000 γ négative. Pas de modification du V.E.M.S. enregistré.

Mais, le soir même, la malade fait une violente crise d'asthme. On retient comme valable cette réaction syndromique, et on conclut à un asthme allergique à la poussière avec des tests cutanés négatifs. Une désensibilisation est mise en route en Octobre 1967 (Poussière Allpysal 50 PNU à doses progressivement croissantes) et ceci jusqu'en Mai 1968, où l'on atteint des doses de 6.000 PNU. La malade ne fait plus aucune crise d'asthme. On arrête la désensibilisation.

En plus de l'intérêt purement diagnostique, ces réactions syndromiques ont un intérêt thérapeutique (La mise en évidence de la responsabilité d'un allergène nous permet de choisir une désensibilisation

spécifique).

Enfin, nous constatons qu'il existe une hypersensibilité cholinergique (Dl Ac = 300 γ) ; mais, par contre, le seuil de sensibilité allergénique est élevé (Dl P = 1.000 γ). Et seule la réaction syndromique nous a permis d'objectiver la responsabilité de la poussière.

OBSERVATION 4 :

Madame CO..., 22 ans, asthmatique depuis quatre ans. Les tests cutanés sont positifs avec un seuil à 1/500.000. En Juillet 1968, on pratique une exploration fonctionnelle pulmonaire.

La Dl Ac = 400 γ
Dl P = 500 γ .

Le rapport est relativement élevé : $\frac{400 \gamma}{500 \gamma} = 0,80$.

Le soir des tests ventilatoires, Madame C... fait une sévère crise d'asthme.

La désensibilisation est mise en route à doses très prudentes (0,10 cc de poussière à la dilution 1/500.000.000 + Hydroxyde d'alumine). La désensibilisation est efficace, car la malade est rapidement améliorée. Or, en Février 1968 (donc antérieurement au bilan allergologique), la malade avait subi une désensibilisation spécifique à la poussière de maison à des doses trop élevées (de l'ordre de 0,5cc à la dilution 1/50.000). Après chaque injection sous-cutanée, la malade présentait une recrudescence de l'asthme. Elle était probablement en dépassement de doses.

Nous avons constaté, en effet, que ces malades qui présentaient des réactions syndromiques faisaient fréquemment des réactions de "dépassement de doses" lorsque les dilutions étaient trop fortes, au cours de la désensibilisation spécifique.

Ceci nous engage donc à être prudents pour le choix des doses de départ et surtout à respecter une

progression lente. Donc, ces réactions syndromiques présentent un double intérêt thérapeutique, lors de la mise en route de la désensibilisation :

- (- choix de l'allergène,
- (- choix de la dilution initiale à utiliser.

OBSERVATION 5 :

Monsieur K..., 34 ans, présente un coryza spasmodique et un asthme depuis deux ans, des antécédents familiaux d'asthme et une éosinophilie à 10 %. Les tests cutanés sont négatifs aux pneumallergènes et aux moisissures, sauf à l'armoise au 1/10.000 +++ (15 mm - 22 mm), et les moisissures du groupe IV donnant une réaction locale surtout nette entre le 3^{me} et le 6^{me} jour. D'autre part, on observe une réaction syndromique après la première série de tests : reprise des crises d'asthme et de la toux spasmodique la 3^{me} et la 4^{me} nuit, et le 7^{me} jour après les tests, alors que le malade était bien auparavant.

Les tests sont repris au 1/100 avec les quatre constituants du groupe IV. On observe une réaction locale ++(+) (15 mm - 18 mm) au Trichotecium, 48 heures après les tests, et une réaction syndromique avec aggravation du coryza, surtout de l'hyrorrhée. Depuis le jour du test, l'asthme est modifié dans sa symptomatologie et aggravé dans l'ensemble surtout après 48 heures, ayant nécessité un traitement au Cortancyl.

En Janvier 1966, est pratiquée une exploration fonctionnelle respiratoire qui montre une hypersensibilité bronchique, non pas tant par les chiffres trouvés, qui objectivent un seuil élevé (D1 Ac = 1100 %) (D1 Trichotecium = - à 1.500 % ; pas de modification du V.E.M.S.), que par la réaction syndromique observée 36 heures après le test de provocation. En effet, le malade présente un coryza typique et de l'asthme, la nuit suivante.

Une désensibilisation au Trichotecium est mise en route le 7 Décembre 1965 (0,2 cc de la dilution à 1/1.000.000). Mais il survient une réaction syndromi-

que mise sur le compte d'un dépassement de doses. On poursuit les injections à la dose de 0,10 cc. On constate une nouvelle réaction syndromique à la dose de 0,15 cc. Cependant, le traitement est continué à la même dose une fois par semaine, puis tous les dix jours ; puis, progressivement, les injections sont espacées jusqu'au 9 Juillet, date à laquelle on associe de l'hydroxyde d'alumine. On fait alors une injection toutes les trois semaines. L'amélioration est rapide : six mois après le début du traitement, le malade n'a plus d'asthme, ne prend plus aucun médicament, n'a plus de coryza spasmodique.

En Février 1968, un nouveau bilan est fait. Alors que les tests cutanés restent positifs au Trichotecium 1/100 = +++ avec réaction syndromique, l'exploration fonctionnelle respiratoire montre que la DL Ac est inchangée, tandis que, pour la même dose inhalée de Trichotécium, on n'obtient aucune modification du V.E.M.S., et surtout pas de réaction syndromique. Cliniquement, le malade n'a plus aucun trouble. Nous remarquons :

- d'une part, qu'il existe, dans ce cas, une corrélation entre les tests cutanés et les tests ventilatoires. Dans les deux cas, il se produit une réaction d'aggravation 36 heures plus tard.

- D'autre part, nous observons un seuil de sensibilité bronchique au Trichotecium élevé, puisque, avec une dose de 1.500 γ, on n'obtient pas de chute du V.E.M.S.. Mais, si l'on s'en réfère à la R.S. obtenue, l'allergène responsable de la bronchoconstriction semble bien être le Trichotecium. (Nous avons constaté ce phénomène à plusieurs reprises chez d'autres malades).

- Enfin, la désensibilisation a été efficace, rapidement et pour des dilutions fortes. Ce malade présentait des réactions d'aggravation pour une progression de doses infiniment petites.

Chez des sujets polysensibilisés, l'existence de réactions syndromiques au cours des tests ventilatoires a parfois une valeur discriminative.

OBSERVATION 6 :

Monsieur G..., 53 ans, présente un asthme depuis l'âge de 13 ans, un coryza spasmodique à partir du 15 Avril jusqu'au mois de Juin. Une désensibilisation à la poussière de maison avait été tentée sans succès. Or si, cliniquement, rien n'évoque la responsabilité de la poussière, on constate des tests cutanés positifs à la poussière de maison au seuil de 1/500.000 +++ (12 mm - 30 mm), avec prurit.

L'exploration fonctionnelle respiratoire confirme d'ailleurs cette hypersensibilité. En effet :

D1 Ac = 200 X

D1 P = 200 X

Le rapport $\frac{D1 \text{ Ac}}{D1 \text{ P}} = \frac{200 \text{ X}}{200 \text{ X}} = 1$

L'exploration n'est pas suivie de réaction syndromique. Devant l'échec de cette désensibilisation, on élargit le bilan et l'on constate que le test à la Candidine au 1/1.000e est positif ++++ (18 mm - 35 mm) avec une réaction syndromique (gêne respiratoire très discrète pendant 15 à 20 minutes, alors qu'il n'y a avait rien les jours précédents ; le surlendemain, prurit discret de la jambe droite). Les tests au pollen de graminées sont négatifs ; par contre, les moisissures des quatre groupes sont positives (+++).

L'histoire clinique hiverno-estivale évoquerait une allergie au pollen, mais les tests sont négatifs. On pourrait penser à une allergie au pollen de graminées à tests négatifs (ce qui paraît curieux, car le patient présente d'autres sensibilités cutanées). Il est permis de penser à une allergie aux moisissures, étant donné l'importance des réactions cutanées de type immédiat.

Mais, bien que ce soit exceptionnel, on pourrait soulever l'hypothèse d'une allergie au Candida albicans, jouant le rôle de pneumallergène.

Pour appuyer cette hypothèse, nous avons certains arguments :

- échec d'une précédente désensibilisation à la poussière et aux moisissures ;
- petite réaction syndromique après les tests cutanés ;
- réaction locale de type immédiat à la Candidine particulièrement importante ;
- enfin, en 1961, un traitement prolongé à la Mycostatine avait fait totalement disparaître un prurit anal féroce et rebelle, en même temps qu'il atténuait très probablement le coryza spasmodique et l'asthme hiverno-estival. Or, ce prurit était réapparu.

L'exploration fonctionnelle respiratoire nous a montré :

DI Ac = 200 γ

DI P = 200 γ

le rapport $\frac{DI\ Ac}{DI\ P} = 1$

DI pollen négative

DI Candidine = 2.000 γ.

Le lendemain, le malade présente un coryza spasmodique très important. La responsabilité de Candida albicans paraît majeure et une désensibilisation mise en route :

0,3 cc d'une solution de Candidine
à 1/10.000.000

+ Mycostatine (15 jours par mois, 9 comprimés par jour).

Le prurit anal disparaît. L'amélioration est spectaculaire.

L'existence de cette réaction syndromique nous a permis de faire la preuve que l'allergène, sinon entièrement responsable, du moins dominant, était bien Candida albicans, et ceci malgré un seuil élevé, plus élevé que le seuil poussière apparemment responsable ; ce qui compte ici, c'est la réaction syndromique.

OBSERVATION 7 :

Madame L..., 40 ans, est asthmatique depuis plusieurs années. Les tests cutanés ont montré une sensibilité à

la poussière de maison ++

Candidine ++

Pas de réaction syndromique.

On tente une désensibilisation à la poussière de maison. C'est un échec. On refait un bilan allergologique et en décomposant les moisissures on trouve:

un test cutané à Pullularia : positif,

et surtout on observe, la nuit même qui a suivi les tests, une réaction syndromique importante. On pratique une exploration fonctionnelle pulmonaire et des tests de provocation ventilatoire à Pullularia.

On le considère comme négatif, car il n'y a pas de modification du V.E.M.S. pour 1.500 X inhalés. Or, la nuit même qui suit le test, on observe une réaction syndromique identique à celle constatée après les tests cutanés. Une désensibilisation est commencée avec Pullularia. Le résultat est spectaculaire. On observe rapidement une disparition totale de l'asthme.

Enfin, plusieurs malades présentant des asthmes d'origine probablement professionnelle (poils d'animaux, farine, etc...) ont eu des explorations fonctionnelles pulmonaires avec tests de provocation allergénique spécifique, et ont présenté des réactions syndromiques caractéristiques. Réactions d'aggravation qui ont fourni la preuve de la responsabilité de l'allergène suspecté cliniquement.

OBSERVATION 8 :

Mr. D..., 43 ans, chauffeur agricole, asthmatique depuis l'âge de 26 ans.

Les tests cutanés ont montré :

- poussière de maison : négatif ;

- poussière de blé 1/50.000 (15 mm - 15 mm) + (+)

En Décembre 1967, l'exploration ventilatoire confirme l'hypersensibilité cholinergique :

D1 Ac = 200 γ

D1 P = négative

D1 blé = 450 γ

L'après-midi des tests, le malade présente une réaction syndromique qui se prolonge jusqu'au lendemain, alors qu'il n'avait aucun contact avec l'allergène supposé responsable (depuis 48 heures, ce sujet était à Paris).

Une désensibilisation est commencée à la poussière de blé 1/50.000.000. Puis progressivement, on passe à la dilution inférieure 1/5.000.000, puis 1/500.000.

Le malade est considérablement amélioré, mais l'exploration ventilatoire, faite un an après, en Novembre 1968, confirme la responsabilité du blé dans son asthme :

D1 Ac = 200 γ

D1 blé = 200 γ

D1 moisissure : négative

D1 P = 1.000 γ

Cependant, le malade ne fait pas de réaction syndromique. Mais l'amélioration n'étant pas suffisante, on poursuit la désensibilisation et l'on passe à une dilution encore plus faible à 1/5.000.

L'après-midi et le lendemain, le malade présente une réaction d'aggravation probablement en rapport avec une dose trop forte. On poursuit le traitement avec une dilution supérieure 1/500.000.

En conclusion, bien que relativement rares, ces réactions syndromiques nous semblent présenter un intérêt certain, tant du point de vue :

- diagnostique :

. confirmant la responsabilité d'un allergène suspecté cliniquement (Observation 8),

. d'un allergène détecté par les tests cutanés (Observation 4),

. ou faisant la preuve de l'origine allergique d'un asthme à tests cutanés négatifs (Observation 1), et ceci contrastant parfois avec un test de provocation apparemment négatif (Observation 3) ;

- que thérapeutique :

. Nous aidant dans le choix de l'allergène pour la désensibilisation spécifique.

Mais souvent, cette désensibilisation est difficile à conduire, car ces malades présentent facilement des réactions de dépassement de doses au cours du traitement. Il faudra donc être particulièrement prudent pour les doses de départ et respecter une progression lente. Parfois, ces désensibilisations sont plus faciles à conduire lorsque l'on adjoint un adjuvant et que l'on espace les injections.

- que pronostique :

Ces asthmes, dont la spécificité est mieux définie, semblent s'améliorer plus rapidement par la désensibilisation spécifique (Observation 5).

Valeur discriminative enfin chez des malades polysensibilisés. L'existence d'une réaction syndromique permet parfois d'attribuer à tel ou tel allergène la responsabilité des crises (Observation 6).

Pour ce qui est de l'interprétation de ces réactions syndromiques, le problème n'est pas résolu. S'agit-il d'une réaction retardée, comme on en observe après les tests cutanés ? S'agit-il d'une dose supra-liminaire ?

Telle cette malade, Madame C..., 37 ans, qui présente un asthme avec eczéma atypique sévère cortico-dépendant.

Les tests cutanés montrent :

Poussière de maison 1 (+), donc très
50.000

faiblement positif. Mais on constate très nettement une réaction syndromique d'atténuation.

L'exploration fonctionnelle respiratoire en 1968 confirme l'hypersensibilité bronchique aspécifique :

Dl Ac = 150 γ

Dl P = 1.500 γ

Le soir même, la malade présente une réaction syndromique d'aggravation particulièrement importante. On incrimine donc la poussière de maison comme allergène responsable.

En 1969, on fait une nouvelle exploration fonctionnelle ventilatoire :

Dl Ac = 100 γ

Dl P = 400 γ

On n'observe pas de réaction syndromique. On peut se demander si la dose de 1.500 γ n'était pas supraliminale.

Quelle que soit l'interprétation que l'on veut bien lui donner, la réaction syndromique d'aggravation après les tests de provocation ventilatoire existe, et elle est bien la preuve d'une action directe broncho-constrictive de l'allergène étudié.

Rappelons cependant qu'il faut être très sévère quant aux critères à exiger pour que la réaction syndromique soit interprétable.

= IX =

ÉVOLUTION DE LA SENSIBILITÉ BRONCHIQUE
CHOLINERGIQUE ET ALLERGÉNIQUE
AU COURS DE LA DÉSENSIBILISATION SPÉCIFIQUE

Il nous a paru intéressant, chez le malade asthmatique, d'étudier l'évolution de la sensibilité bronchique au cours du traitement par désensibilisation spécifique.

Pratiquement, nous nous sommes heurtée à deux ordres de difficultés :

1°)- Des difficultés techniques.

Rares, en effet, sont les malades à qui on a pu pratiquer deux explorations fonctionnelles pulmonaires, soit par manque de temps, soit par indocilité des malades.

2°)- Des difficultés d'interprétation,

qui sont celles de toute exploration fonctionnelle : l'état bronchique du sujet à deux examens successifs, fonction du degré d'encombrement bronchique au moment de l'examen et selon que l'examen a été pratiqué après désinfection bronchique ou non, après cure aux corticoïdes ou non.

Il faut ajouter que la gymnastique respiratoire indispensable et conseillée à de nombreux malades ne modifie pratiquement pas les valeurs obtenues de la capacité vitale et du V.E.M.S..

D'autre part, nous soulignons l'interprétation possible des variations très minimes, apparentes, de la D1 Ac et de la D1 A1, qui peuvent varier de 50 γ , 100 γ ou 150 γ .

En effet : - dire qu'un sujet a une D1 Ac à 150 γ , c'est dire que sa sensibilité bronchique est comprise entre 100 γ et 200 γ ;

- dire qu'un sujet a une D1 Ac à 900 γ , c'est impliquer que sa D1 Ac est comprise entre 800 γ et 1.000 γ .

Par conséquent, il ne faut jamais apprécier les chiffres en valeur absolue, mais savoir qu'il existe une marge quantitative possible en plus ou en moins à 100 γ près.

Matériel d'étude

Nous n'avons retenu que 30 observations de malades asthmatiques, observations qui techniquement semblent tenir compte des réserves précédentes, et qui ont eu au moins deux explorations fonctionnelles pulmonaires dont les résultats furent significatifs.

Ces EFR furent en général complètes, sauf quelques-unes pour lesquelles il manque une D1 Ac ou une D1 P. Ces malades sont tous des asthmatiques, comme nous l'avons déjà dit. Ils présentent des tests cutanés à la poussière de maison positifs. Il s'agit donc cliniquement d'asthmes allergiques. D'ailleurs, ces malades ont tous été traités par désensibilisation spécifique.

Etudions séparément les sensibilités bronchiques aspécifiques (D1 Ac), puis spécifiques (D1 P), avant et après traitement.

I- EVOLUTION DE LA SENSIBILITE CHOLINERGIQUE.

	1966	1967	1968	1969
Mme C		100 X		150 X
Mr. L	100 X	300 X		
Mr. C	100 X	400 X		
Mr. M	1.200 X	1.500 X		
Mr. P	400 X		250 X	
Mr. A	50 X		100 X	
Mr. D	700 X		900 X	
Mme C			150 X	50 X
Mr. A		800 X	400 X	
Mr. D			600 X	1.000 X
Mme L	500 X	300 X		
T	100 X	100 X		
B		200 X	200 X	
P	300 X	300 X		
G	300 X			300 X
C	300 X			300 X
L	30 X	600 X	100 X	200 X
A	70 X	70 X	70 X	
C	200 X		300 X	
B	700 X	500 X	600 X	400 X
L	50 X	300 X		
M		200 X	200 X	
N	300 X	300 X		
H	80 X	200 X	250 X	
P	100 X		100 X	
R			100 X	100 X
D			1.000 X	800 X
G			500 X	300 X
L		400 X	400 X	

Dans l'ensemble, les DI Ac demeurent stables, quel que soit le traitement suivi (Tous ont eu une désensibilisation spécifique).

II- ÉVOLUTION DE LA SENSIBILITÉ ALLERGÉNIQUE.

	1966	1967	1968	1969
C			1.500 γ	400 γ
A		1.000 γ		600 γ
D			1.500 γ	1.500 γ
L			1.500 γ	1.500 γ
T			1.000 γ	1.000 γ
B			3.000 γ	3.000 γ
P	1.000 γ		500 γ	
G	100 γ			500 γ
C	300 γ		300 γ	
L	500 γ	1.000 γ	250 γ	900 γ
A	100 γ	100 γ	1.500 γ	
C	200 γ		500 γ	
B	900 γ	900 γ	1.500 γ	3.000 γ
L	300 γ	600 γ		
M	400 γ	600 γ		
H	400 γ	600 γ		
H	150 γ	400 γ	500 γ	
D	700 γ		1.200 γ	
R			100 γ	1.500 γ
D			1.500 γ	700 γ
G		1.000 γ	300 γ	
L		800 γ	1.200 γ	

Au total, 22 observations.

Pour ce qui est de la sensibilité allergénique bronchique, il est très difficile de se faire une idée précise. En effet, les cas sont trop peu nombreux et les résultats trop disparates.

Que constatons-nous ?

1°)- Dans 4 cas, le seuil allergénique est élevé (Dl P comprise entre 1.000 χ et 3.000 χ). Ces malades cependant présentaient des tests cutanés et une histoire clinique évoquant la poussière. Ces malades ont été traités avec un succès très relatif par la désensibilisation spécifique. Cependant, dans l'étude précise qui nous intéresse, la Dl P reste inchangée. Autrement dit, on n'observe pas de modification du seuil allergénique bronchique.

2°)- Dans 13 cas, il s'agissait manifestement d'asthmes allergiques à la poussière :

- Histoire clinique évocatrice,
- Tests cutanés positifs,
- Seuil de sensibilité allergénique pulmonaire relativement élevé en tout cas : $Dl P < 800 \chi$.

Ces 13 malades ont subi une désensibilisation à la poussière de maison. Cliniquement, ils sont tout à fait exempts de crises ou très améliorés.

Or, nous constatons chez eux une élévation du seuil de sensibilité bronchique allergénique, ce qui correspond donc à une diminution de la sensibilité bronchique.

3°)- Enfin, 5 malades ont présenté, à l'inverse, une diminution du seuil de sensibilité allergénique, ce qui correspond à une plus grande sensibilité bronchique. Or, cliniquement, 4 de ces 5 malades ont présenté une aggravation de leur asthme, malgré une désensibilisation à la poussière bien conduite. A noter que ces 5 malades étaient de grands allergiques avec un seuil inférieur à 400 χ .

Quant aux 13 malades dont la sensibilité allergénique a diminué, ils présentaient également une sensibilité cholinergique basse (Cf. Tableau I), puisque la Dl Ac était inférieure à 400 χ . Pour ceux-ci, la Dl Ac est restée inchangée. Par conséquent, on pourrait en déduire que le rapport $\frac{Dl Ac}{Dl P}$

tend à diminuer au cours d'un traitement favorable, et ceci pour des seuils bas, c'est-à-dire correspondant aux sensibilités élevées $< 500 \%$.

Afin d'illustrer plus précisément ces tableaux, nous allons commenter quelques observations privilégiées.

OBSERVATION 1 :

Madame G..., 27 ans, asthmatique depuis deux ans, vient consulter en 1965.

Le bilan allergologique met en évidence une forte allergie à la poussière de maison, comme en témoignent les tests cutanés

$$\frac{1}{500.000} + + (10 \text{ mm} - 25 \text{ mm}).$$

L'EFR confirme qu'il s'agit d'un asthme allergique :

$$\begin{aligned} D1 \text{ Ac} &= 300\% \\ D1 \text{ P} &= 100\% \end{aligned} \quad \text{Le rapport } \frac{D1 \text{ Ac}}{D1 \text{ P}} = \frac{300}{100} = 3$$

$$\frac{V.E.M.S.}{C.V.} = 51 \%$$

Il s'agit donc d'une forte allergie pulmonaire. Une désensibilisation à la poussière de maison est entreprise. Très rapidement, la malade est améliorée. Elle ne fait plus de crises d'asthme, et vit sans aucun médicament.

En 1969, on fait une nouvelle EFR :

$$\begin{aligned} D1 \text{ Ac} &= 300\% \\ D1 \text{ P} &= 500\% \end{aligned} \quad \text{Le rapport } \frac{D1 \text{ Ac}}{D1 \text{ P}} = \frac{300}{500} = 0,6$$

$$\frac{V.E.M.S.}{C.V.} = 62 \%$$

Nous constatons que le seuil de sensibilité cholinergique est inchangé. Par contre, la sensibilité allergénique est moins forte (comme en témoigne l'élévation de la D1 P). Enfin, le degré d'allergie pulmonaire a diminué, comme le démontre la diminution du rapport $\frac{D1 \text{ Ac}}{D1 \text{ P}}$.

D'autre part, le coefficient de Tiffeneau s'est amélioré.

OBSERVATION 2 :

Mr. A..., 38 ans, qui présente un asthme très ancien, vient consulter pour la première fois en 1964.

Les tests cutanés montrent :

Poussière de maison $\frac{1}{500.000} +$

Le soir même des tests, on observe une réaction syndromique d'aggravation.

L'EFR confirme qu'il s'agit bien d'un asthme allergique avec une forte sensibilité bronchique :

D1 Ac = 80 %
D1 P = 100 % Le rapport d'allergie = 0,8

Une désensibilisation à la poussière est mise en route.

En 1966, nouvelle EFR :

D1 Ac = 80 %
D1 P = 100 %

La sensibilité bronchique est inchangée. Le malade est peu amélioré. On poursuit la désensibilisation.

En 1968, on constate une notable amélioration clinique. Le malade qui, cliniquement, était très sensible à la poussière, est nettement moins gêné. Seulement, l'amélioration n'est pas complète. Il faut noter également qu'il existe, chez ce malade, un facteur neuro-psychologique assez important.

Quoi qu'il en soit, une nouvelle EFR est faite en 1968.

La D1 Ac = 70 % , donc inchangée ;
La D1 P = 1.500 %

Le coefficient d'allergie = $\frac{70}{1500} = 0,04$

Là encore, nous constatons une stabilité quant

à la sensibilité cholinergique, mais une diminution importante de la sensibilité allergénique et du degré d'allergie pulmonaire.

A noter que, chez ces deux malades, les tests cutanés sont restés positifs. Cette étude nous paraissant intéressante, nous l'avons mentionnée. Mais, bien entendu, les cas sont trop peu nombreux pour en tirer des conclusions valables.

Mais, dans l'avenir, il faudrait vérifier l'évolution des seuils de sensibilité bronchique chez nos malades traités, ainsi que l'évolution des seuils de sensibilité cutanée.

Techniquement, nous l'avons dit, ces multiples explorations posent des problèmes, étant donné le temps consacré à chaque examen. D'autre part, l'interprétation et la comparaison sont difficiles, le malade n'étant jamais exactement dans les mêmes conditions (état bronchique, état psychologique, traitements, etc...).

= X =

ASTHMES ALLERGIQUES A TESTS CUTANÉS NÉGATIFS

L'étude des seuils de sensibilité cholinergique et allergénique nous permet de constater qu'un certain nombre d'asthmes authentiques, cliniquement, ont une forte sensibilité bronchique cholinergique et allergénique, alors que les tests cutanés demeurent négatifs.

Ces malades se répartissent de la façon suivante :

- 248 malades à tests cutanés négatifs présentent, dans une proportion de 86 %, une sensibilité bronchique cholinergique égale ou inférieure à 500 γ .

- 224 malades à tests cutanés négatifs ont subi un test de provocation allergénique à la poussière de maison, en raison de l'orientation des symptômes cliniques : 50 malades, soit 21 %, ont une sensibilité bronchique allergénique égale ou inférieure à 500 γ .

DI Ac : 500 γ	DI P : 500 γ
248 malades explorés	224 malades explorés
207, soit 86 %	50, soit 21 %

Les tests de provocation nous ont donc permis de confirmer la sensibilité allergénique suspectée cliniquement par l'interrogatoire du malade et l'évolution des symptômes, et ceci dans la proportion de

21 % des malades à tests cutanés négatifs.

En réalité, la proportion est plus importante : il convient, en effet, d'ajouter à ce lot de malades :

- ceux qui ont eu des réactions syndromiques d'aggravation après l'exploration fonctionnelle, et ceci pour des doses liminaires élevées ;

- ceux pour qui on a mis en évidence un allergène autre que la poussière de maison.

Au total, 70 malades, donc 31 %.

Quant au protocole d'étude, il convient de préciser ce que nous avons considéré comme tests cutanés négatifs :

- ceux, bien entendu, qui restaient totalement négatifs, aussi bien en lecture immédiate, au bout de 20 minutes, et après lecture retardée ;

- ceux qui présentaient une positivité très faible : les tests à la poussière de maison à la dilution 1/5.000 dont la valeur restait inférieure à une (+). En effet, cette faible réactivité ne permettait pas, à notre avis, d'en tenir compte.

Sur les 224 malades explorés, 20 seulement présentaient un test cutané à 1/5.000 très faiblement positif, que nous avons inclus dans notre étude. Les DI P correspondantes étaient comprises entre 300 γ et 500 γ et leur DI Ac aux environs de 300 γ . L'exploration fonctionnelle nous a porté un argument intéressant quant à la responsabilité de la poussière, argument que n'apportaient pas les tests cutanés.

Nous avons au total 57 malades dont les tests cutanés n'étaient que faiblement positifs à la dilution 1/5.000. Sur ces 57 malades :

- 37 malades ont eu une DI P négative ou supérieure à 1.000 γ ; pour ceux-ci, nous avons éliminé la poussière comme allergène responsable.

- 20 malades, comme nous l'avons dit précédemment, ont eu une DI P inférieure à 500 γ .

Voici quelques observations cliniques qui vont illustrer ces chiffres :

OBSERVATION 1 :

Monsieur B..., 18 ans, asthmatique depuis l'âge de 3 ans. Il présente un asthme relativement sévère. Des crises fréquentes. Cliniquement, l'interrogatoire nous révèle une forte sensibilité à la poussière.

Mais les tests cutanés aux pneumallergènes restent négatifs.

Une exploration fonctionnelle respiratoire nous montre une forte sensibilité bronchique :

D1 Ac = 200 γ

D1 P = 300 γ

$\frac{V.E.M.S.}{C.V.} = 53 \%$

un rapport relativement élevé : $\frac{200}{300} = 0,6$

Il semble s'agir d'un asthme allergique à la poussière de maison, comme vient le confirmer d'ailleurs l'évolution favorable après désensibilisation spécifique à la poussière de maison.

OBSERVATION 2 :

Melle D..., 21 ans, asthmatique depuis l'âge de 14 ans. Là encore, l'interrogatoire nous oriente vers une composante allergique. La malade nous dit être gênée par la poussière.

Les tests cutanés sont négatifs à tous les pneumallergènes. Mais l'exploration fonctionnelle nous montre une forte sensibilité cholinergique :

D1 Ac = 60 γ

Quant à la sensibilité allergénique pulmonaire, elle est évidente :

D1 P = 200 γ

La désensibilisation à la poussière de maison est mise en route (Poussière Allpyral). L'améliora-

tion est très rapide et spectaculaire.

OBSERVATION 3 :

Cette observation va illustrer les 20 malades dont les tests cutanés étaient négatifs et qui ont présenté une réaction syndromique d'aggravation après les tests ventilatoires, alors que le seuil allergénique pulmonaire était élevé.

Monsieur S..., 20 ans, asthmatique depuis huit mois. Les tests cutanés aux pneumallergènes sont négatifs.

L'EFR montre une $D1\text{ Ac} = 600\%$

$D1\text{ P} = 700\%$

$\frac{V.E.M.S.}{C.V.} = 76,6\%$

et un rapport d'allergie élevé : $\frac{D1\text{ Ac}}{D1\text{ P}} = \frac{600}{700} = 0,8$.

Le soir des tests ventilatoires, le malade présente une forte crise d'asthme qui se prolonge pendant 24 heures.

Cette réaction syndromique vient confirmer la responsabilité de la poussière de maison suspectée cliniquement. Cependant, les seuils pulmonaires cholinergiques et allergéniques sont élevés. La désensibilisation spécifique à la poussière de maison est entreprise.

La disparition progressive de l'asthme confirme le diagnostic.

OBSERVATION 4 :

Mlle D..., 25 ans, asthmatique depuis 4 ans. Les tests cutanés sont tous négatifs.

L'EFR montre une nette sensibilité cholinergique : $D1\text{ Ac} = 300\%$, mais une $D1\text{ P} = 1.000\%$, dose qui n'entraîne d'ailleurs aucune variation du V.E.M.S. Mais, quelques heures plus tard, alors que la malade n'avait pas eu de crises d'asthme depuis plusieurs

semaines, elle fait une crise assez forte qui se prolonge jusqu'au soir.

Une désensibilisation spécifique est entreprise (Poussière Allpyral) en 1967. En Mai 1968, la malade ne fait plus aucune crise d'asthme.

Il s'agissait bien d'un asthme allergique à la poussière. Nous constatons cependant que la sensibilité bronchique allergénique est faible ($DI P > 1.000 \%$) ; mais l'apparition de cette réaction syndromique nous a permis de suspecter la responsabilité de la poussière, confirmée par l'évolution favorable sous désensibilisation spécifique.

OBSERVATION 5 :

Enfin, dernière observation qui illustre l'intérêt diagnostique des tests ventilatoires de provocation avec d'autres allergènes que la poussière de maison.

Madame S..., 49 ans, asthmatique depuis un an. Les tests cutanés aux pneumallergènes sont négatifs.

Les tests à la Candidine sont négatifs au 1/10.000 et au 1/1.000. Mais on tente cependant une désensibilisation à *Candida albicans*. A la suite de la première injection intra-dermique 0,10 cc 1/10 millions, la malade fait une forte crise d'asthme.

On poursuit donc l'enquête dans ce sens et on pratique une EER, avec des tests de provocation à la Candidine:

$$\begin{aligned} DI Ac &= 400 \% \\ \frac{V.E.M.S.}{C.V.} &= 54 \% \end{aligned}$$

et l'on fait le test à la Candidine. On n'observe aucune modification du V.E.M.S.

Mais le lendemain du test ventilatoire, la malade fait une importante crise qui l'empêche de dormir toute la nuit. A l'auscultation, on note de nombreux râles expiratoires.

Or, le V.E.M.S. avant toute provocation était de 1 litre 200. Après acéchole, V.E.M.S. = 1,050 litres. Réversibilité après aleudrine, V.E.M.S. = 1,500 litre. Le lendemain de la réaction syndromique, le V.E.M.S. est égal à 0,500 litre.

On commence alors une désensibilisation à la Candidine + Mycostatine. Le résultat est favorable. Cette réaction syndromique d'aggravation a objectivé la responsabilité de *Candida albicans* ; il semble bien, dans ce cas, qu'il s'agisse d'une réaction retardée.

Ce chapitre témoigne l'intérêt de la recherche d'une sensibilité bronchique spécifique. En effet, celle-ci nous a permis, pour 31 % d'asthmatiques à tests cutanés négatifs, de mettre en évidence une hyperexcitabilité bronchique allergénique suspectée cliniquement et ainsi d'entreprendre avec raison une désensibilisation spécifique.

Quant à l'interprétation de cette discordance entre les tests cutanés et les tests ventilatoires, le problème semble aujourd'hui posé, mais non résolu.

C'est pourquoi, dans l'intérêt diagnostique et pronostique des malades authentiques à tests cutanés négatifs, il paraît important de tenir compte des seuils bronchiques et des réactions syndromiques concomitantes.

CONCLUSIONS

La confrontation des résultats de l'examen clinique, de l'exploration fonctionnelle pulmonaire, enrichie des tests de provocation par la méthode des allergènes dosés, est indispensable au diagnostic de l'asthme allergique.

La responsabilité de l'allergène suspecté par la clinique et par les tests cutanés peut être prouvée dans 75 % des cas. La révélation de la responsabilité allergénique, alors que les tests cutanés sont négatifs à cet allergène, est possible dans 31 % de ces cas.

L'absence de toute sensibilité allergénique bronchique incrimine un allergène que l'on croyait responsable d'un asthme allergique.

Au cours des polysensibilisations, l'effet-seuil, avec réponse spirographique obtenue par inhalation de la dose liminaire d'un aérosol d'allergène, permet d'imputer à celui-là l'hyperexcitabilité bronchique et sa manifestation clinique. La réponse peut être immédiate, semi-tardive dans les heures qui suivent, ou tardive dans les 24 ou 48 heures suivant le test de provocation. Il s'agit alors d'une réaction syndromique provoquée.

Ainsi peut être établie la discrimination d'un allergène responsable des manifestations cliniques, car les tests cutanés positifs n'extériorisent qu'un

conflit allergène - anticorps qui peut traduire :

- soit une allergie actuelle,
- soit une allergie infra-clinique ou potentielle,
- soit une manifestation allergique guérie.

Au cours du traitement d'accoutumance ou d'hypo-sensibilisation, des réactions syndromiques de surdosage peuvent être établies par cette méthode de provocation bronchique directe et permettent de réduire les doses thérapeutiques d'allergène.

Le lien de "dépendance partielle" entre les doses liminaires d'acétylcholine et la dose liminaire d'allergène détermine le rapport d'allergie pulmonaire, c'est-à-dire l'importance du facteur allergique chez l'asthmatique en fonction de sa sensibilité bronchique.

La responsabilité allergénique et la hiérarchie des allergènes responsables sont assurées par cette méthode physiologique appliquée à l'homme.

Plus l'allergie pulmonaire est élevée, plus nombreux sont les tests cutanés positifs : si le rapport allergique est égal ou supérieur à 1, le nombre des tests positifs est souvent plus important que chez le sujet à seuil de sensibilité cholinergique et allergénique bas.

Le seuil de sensibilité bronchique et le degré d'allergie pulmonaire permettent d'indiquer une hypo-sensibilité ou une accoutumance spécifique et, dans une certaine mesure, d'établir un pronostic dans une maladie à évolution aussi aléatoire que la maladie asthmatique.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,
R. MALLET

Le Doyen honoraire,
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,
R. WOLFROMM

B I B L I O G R A P H I E /

- BASSET G., GEORGES R. et TURIAF J.- L'exploration fonctionnelle respiratoire dans l'asthme et l'emphysème diffus.- Rev. Prat. 1965, 15, 1539.
- BOUF G.- Les tests de provocation dans l'asthme.- Thèse Méd., Nancy, 1961.
- BRILLE D. et HATZFELD C.- L'exploration de la fonction respiratoire en pratique pneumologique.- 1 vol., Paris, 1962, Masson éd.-
- CASTILLON DU PERRON M., BECHTEL P. et LIOT F.- Les épreuves pharmacodynamiques en exploration fonctionnelle pulmonaire.- Rev. Prat., 1965, 15, 1457.
- CHARPIN J.- Les syndromes respiratoires allergiques.- Les Monographies médicales et scientifiques, 1962, n° 97.
- CHARPIN J., GRIMAUD Ch., ZAFIROPOULO A. et NICOLI M.- Le test à l'acétylcholine chez les asthmatiques.- J. Franç. Méd. Chir. Thor., 1964, 18, 331-337.
- DAUTREBANDE L.- Pneumo-constriction et pneumo-dilatation expérimentales.- 2me série d'Entretiens de Physiopathologie respiratoire, 1956. In : Rev. Méd. Nancy, 1957, 82.
- DOMINJON-MONNIER F., CARTON J., BUFFE D., BURTIN P., BRILLE D. et KOURILSKY R.- Etude comparative des seuils de réactions cutanées et ventilatoir-

res à la poussière de maison et de leur intérêt diagnostique.- Rev. Franç. Allergie, 1962, 2, 161-173.

DUBOIS DE MONTREYNAUD J.M.- Les examens fonctionnels respiratoires en pratique courante dans l'asthme.- 1 vol., Paris, 1966, Expansion Scient. Française, éd., p. 131.

GARCELON H.- Intérêt des tests par aérosols avec contrôle spirographique allergologique.- Thèse méd., Paris, 1963.

KAUFMAN J. et POUILLARD J.- Exploration ventilatoire en pathologie allergique.- La Vie Méd., 1968, 49, 897.

LAVAL P., FELICIANO J.M., BESSON J. et DURON B.- Exploration fonctionnelle chez les asthmatiques. - Les Bronches, 1960, 16, 106-119.

MILOCHEVITCH R.- Etude pharmacodynamique et allergique du poumon dans l'asthme de l'adulte. Intérêt des tests spirométriques quantitatifs.- Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1963, 114, 645-650.

MILOCHEVITCH R.- Les tests de provocation par inhalation dans l'asthme. (A propos de 148 malades testés).- Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1965, 116, 949-957.

MILOCHEVITCH R.- L'exploration fonctionnelle pulmonaire des asthmatiques.- Rev. Prat., 1969, 19, 1051.

PASTEUR VALLERY-RADOT, WOLFROMM R., CHARPIN J. et HALPERN B.N.- Maladies allergiques.- 1 vol., Paris, Ed. méd. Flammarion, p. 1125.

POUILLARD J.- Etude des tests de provocation en allergie respiratoire.- Dimex, "Allergologie", 1966, n° 9, 727-729.

- SADOUL P., BLOCH F. et JAUNIER C.- Intérêt et limites de l'exploration fonctionnelle pulmonaire et des autres tests biologiques dans l'expertise de l'asthmatique jeune.- Rev. Méd. Nancy, 1960, 85, 435-448.
- SADOUL P., LAMY P., SAUNIER C., MARTIN M.T. et BOUF G.- Tests de provocation chez l'asthmatique.- Bull. Soc. Méd. Nancy, Séance du 22-XI-1961.
- TIFFENEAU R.- L'hyperexcitabilité acétylcholinique du poumon. Critère physiopathologique de la maladie asthmatique.- Presse Méd., 1955, 63, 227-230.
- TIFFENEAU R.- Exploration fonctionnelle pulmonaire : applications pratiques chez l'asthmatique.- Semaine Hôp. Paris, 1956, 29.
- TIFFENEAU R.- Examen pulmonaire de l'asthmatique. Dédutions diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques.- 1 vol., Paris, 1957, Masson éd., p. 246.
- TIFFENEAU R.- Hypersensibilité cholinergo-histaminique pulmonaire de l'asthmatique. Relation avec l'hypersensibilité allergénique pulmonaire.- Acta Allergol., 1958, Supp. 5, 187.
- TOURAINÉ R., CHANARD P. et CHAVANIS P.K.- Les tests d'inhalation dans l'étude spirométrique de l'asthme.- Rev. Lyon. Méd., 1964, 13, 201-206.
- WOLFROMM R. et BERNARD J.G.- Valeur des tests de provocation en pratique allergologique.- 1 vol., Acquisitions méd. récentes, 1968, Exp. Scient., éd., Paris, 187-200.
- WOLFROMM R. et BOUHEY J.- Exploration de la sensibilité allergénique pulmonaire au cours de l'asthme allergique de l'adulte.- Acta Allergol., 1959, 11, 765.

- WOLFROMM R., BOUHEY J. et LEDUC X.- Le pronostic de l'asthme allergique de l'adulte traité par désensibilisation spécifique.- Rev. Franç. Allergie, 1961, 1, 33.
- WOLFROMM R., GERVAIS P. et HERMAN D.- Définitions et critères de l'asthme professionnel.- Le Poumon et le Cœur, 1966, 22, 453-473.
- WOLFROMM R. et POUILLARD J. - Valeur des tests de provocation en allergie respiratoire.- Entre-tiens de Bichat, Médecine, 1966, 82-86.
- WOLFROMM R., TIFFENEAU R. et BEAUVALLET M.- Bronchoconstriction par aérosols acétylcholiniques. Test pour la mesure de l'insuffisance respiratoire.- Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1945, 61, 107-108.
- ZAFIROPOULO A. et CHARPIN J.- Les tests de provocation chez l'asthmatique.- La Clinique, 1965, 40, 407-415.
-

T A B L E D E S M A T I È R E S

	Page
I - Introduction.	17
II - Physiopathologie.	21
III - Les moyens d'étude.	31
IV - Les moyens techniques.	33
V - Confrontation de la sensibilité cholinergique et allergénique en fonction de l'âge des malades et de la fréquence des crises.	41
VI - Confrontation de la sensibilité cholinergique et allergénique en fonction des tests cutanés.	47
VII - Coefficient d'allergie.	55
VIII - Intérêt des réactions syndromiques.	67
IX - Evolution des seuils de sensibilité bron- chique cholinergique et allergénique au cours de la désensibilisation spécifique.	83
X - Asthmes allergiques à tests cutanés négatifs.	91
XI - Conclusions.	97
XII - Bibliographie.	101

TABLEAUX

	Page
I - Sensibilité cholinergique et allergénique en fonction de l'âge.....	42 b.
II - Sensibilité cholinergique et fréquence des crises.....	44
III - Sensibilité allergénique et fréquence des crises.....	45
IV - Sensibilité cholinergique et tests cutanés.....	51
V - Sensibilité cholinergique et tests cutanés.....	52
VI - Sensibilité allergénique et tests cutanés.....	53
VII - Sensibilité allergénique et tests cutanés.....	54
VIII - Coefficient d'allergie et fréquence des crises.....	57
IX - Coefficient d'allergie et sensibilité cho- linergique et allergénique comprise entre 50 γ et 400 γ	61
X - Coefficient d'allergie et sensibilité aller- génique comprise entre 50 γ et 400 γ et entre 500 γ et 1.000 γ	62
XI - Coefficient d'allergie et tests cutanés.....	66
XII - Coefficient d'allergie et tests cutanés.....	67
XIII - Coefficient d'allergie égal à 1 et tests cutanés.....	68

